

Aus dem Reanimationszentrum (Leiter: Prof. Dr. K. Ibe)
der Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin am Klinikum Charlottenburg

DAS VERHALTEN VON THYREOIDEA-
STIMULIERENDEM HORMON (TSH) UND
SCHILDDRÜSENHORMONEN BEI AKUTEN
INTOXIKATIONEN MIT HYPNOTIKA
UND PSYCHOPHARMAKA

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Monika Huff-Nagel
aus Konstanz

1984

Aus dem Reanimationszentrum (Leiter: Prof.Dr.K.Ibe)
der Medizinischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin am Klinikum Charlottenburg

DAS VERHALTEN VON THYREOIDEA-STIMULIERENDEM
HORMON (TSH) UND SCHILDDRÜSENHORMONEN BEI AKUTEN
INTOXIKATIONEN MIT HYPNOTIKA UND PSYCHOPHARMAKA

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Monika Huff-Nagel
aus Konstanz

Referent: Prof.Dr.K.Ibe

Korreferent: Prof.Dr.P.Freyschmidt

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 28.6.1984

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <u>Einleitung und Problemstellung</u>	5
1.1. Klinik und Therapie der akuten, schweren Intoxi- kation mit Hypnotika und Psychopharmaka	6
1.1.1. Klinik	6
1.1.2. Therapie	8
1.2. Periphere Regulation und Metabolismus der Schilddrüsenhormone	9
1.3. Störungen hormoneller Systeme bei akuten Schlafmittelvergiftungen	12
1.4. Die Wirkung von Pharmaka auf die Hypothalamus- Hypophysen-Schilddrüsenachse	17
1.4.1. Hypnotika	17
1.4.2. Tranquillizer und Psychopharmaka	21
1.4.3. Verschiedenes	22
1.5. Extrathyreoidale Erkrankungen und Schilddrüsenfunktion	25
1.5.1. Veränderungen der Schilddrüsenparameter bei Allgemeinerkrankungen	26
1.5.2. Mögliche Mechanismen der Veränderungen	32
1.5.2.1. Beeinflussung des Hormonmetabolismus	33
1.5.2.2. Störung der Proteinbindung	35
1.5.2.3. Veränderung der Schilddrüsensekretion	37
1.5.2.4. Hypothalamisch-hypophysäre Hemmung	38
1.5.3. Die Stoffwechselsituation bei extrathyreoidalen Erkrankungen	41
1.6. Therapie und Schilddrüsenfunktion	44
1.6.1. Forcierte Diurese	44
1.6.2. Extrakorporale Hämodialyse	45
1.6.3. Hämo-perfusion	45
1.6.4. Heparin	48
1.6.5. Dopamin	50
1.6.6. Glukokortikoide	52
1.7. Ziel der Untersuchung	53
2. <u>Untersuchungskonzeption</u>	54
2.1. Auswahl der Patienten	54
2.2. Beobachtungsdauer	61
2.3. Untersuchte Parameter	61

	Seite
3. <u>Methodik</u>	64
3.1. Zeitpunkt und Art der Probengewinnung	64
3.2. Methodik der Hormonbestimmungen	65
3.2.1. Prinzip	65
3.2.2. Beschreibung der einzelnen Tests; Normalwerte	67
3.3. Bestimmungsmethoden von Cholesterin und Triglyzeriden	72
3.4. Auswertung	73
4. <u>Ergebnisse und Diskussion</u>	75
4.1. Das Verhalten der Schilddrüsenparameter bei schweren exogenen Intoxikationen	75
4.1.1. Das Verhalten von T_3 , T_4 , FT_4 und TSH im Krankheitsverlauf	75
4.1.2. Die Häufigkeit subnormaler Konzentrationen von T_3 , T_4 und FT_4	94
4.1.3. Das Verhalten der Schilddrüsenparameter bei verstorbenen Patienten	97
4.1.4. Das Verhalten von reverse- T_3 (rT_3)	100
4.1.5. Das Verhalten der Schilddrüsenhormone in Abhängigkeit von bestimmten Parametern	103
4.1.5.1. Art der eingenommenen Gifte	103
4.1.5.2. Lebensalter	105
4.1.5.3. Schweregrad der Vergiftung	106
4.1.5.4. Hämoperfusion	108
4.1.6. Diskussion	112
4.2. Zum Problem der Schilddrüsen-Stoffwechsellaage bei schweren exogenen Intoxikationen	130
4.2.1. Das Verhalten von Cholesterin und Triglyzeriden	130
4.2.2. Diskussion	134
5. <u>Zusammenfassung</u>	140
6. <u>Abkürzungsverzeichnis</u>	146
7. <u>Literaturverzeichnis</u>	147

1. Einleitung und Problemstellung

Akute exogene Intoxikationen sind für einen nicht unbedeutenden Teil der Krankenhausaufnahmen in den Industrieländern verantwortlich (die Angaben variieren zwischen 3 und 10%); bei Erwachsenen sind davon etwa 75% durch Hypnotika und Sedativa verursacht. Die Letalität akuter Vergiftungen beträgt in Intensivseinheiten heutzutage 1 - 2% (1).

Nachdem die Überlebenschancen schwer intoxikierter Patienten durch verbesserte Beherrschung der früher mit einer hohen Letalität behafteten Komplikationen von seiten der Vitalfunktionen Kreislauf und Atmung deutlich erhöht werden konnten, eröffneten sich neue Probleme. So wurden in den letzten Jahren im Reanimationszentrum des Klinikums Charlottenburg einige Untersuchungen zur Stoffwechselsituation dieser Patientengruppe durchgeführt (2). Im Zusammenhang mit der Untersuchung des Kohlenhydratstoffwechsels konnten auch Normabweichungen des Verhaltens von Hormonen nachgewiesen werden, auf die unten näher eingegangen wird. Unter Berücksichtigung der Schwere des Krankheitsbildes sind diese Befunde nicht erstaunlich - beim sogenannten Postaggressionsyndrom (dessen Vorliegen man bei diesen Patienten vermuten könnte) wird ja eine Vielzahl hormoneller Dysregulationen beschrieben. So wurden in der Postaggressionsphase z.B. erhöhte Produktionsraten bzw. Plasmakonzentrationen von ACTH, Glukokortikoiden, Insulin, Glukagon, Katecholaminen, ADH und Angiotensin nachgewiesen (3).

-
- (1) S.Moeschlin: Klinik und Therapie der Vergiftungen. Stuttgart - New York 1980
 - (2) vgl. hierzu Th.Schirop, D.Barckow u.a.: Das Verhalten von Glukose, Insulin, ATP, Aminosäuren, Transferrin und C₃- und C₄-Komplementfaktoren bei Patienten mit schweren Schlafmittelvergiftungen. In: F.W.Ahnefeld, E.Holm, G.Kleinberger (Hrsg.): Klinische Ernährung, Band 2 (Bandhrsg.: K.Ibe): Krankheitsadaptierte Ernährungstherapie. München 1980, S.172 - 186; M.-E.Herrmann: Vergleichende Untersuchungen der Stickstoff-Bilanz ohne und mit Aminosäurezufuhr bei Patienten mit schweren Schlafmittelintoxikationen. Intensivmed. 19(1982), S.22 - 25
 - (3) K.Schultis: Zum Stand des Wissens über endokrine Regulationen des Postaggressions-Syndroms. In: G.Heberer, K.Schultis, B.Günther (Hrsg.): Postaggressionsstoffwechsel II, Symposium der Chir. Klinik der Universität München am 26.1.1979. Stuttgart 1980, S.3 - 7

Im folgenden soll nach einer kurzen Darstellung von Klinik und Therapie akuter exogener Intoxikationen ein Überblick über Literaturberichte gegeben werden, die es aus verschiedenen Blickrichtungen möglich - wenn nicht sogar wahrscheinlich - erscheinen lassen, daß es bei schweren Vergiftungen mit Hypnotika und Psychopharmaka zu Veränderungen im Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsensystem kommt.

1.1. Klinik und Therapie der akuten, schweren Intoxikation mit Hypnotika und Psychopharmaka

1.1.1. Klinik

Hauptangriffspunkt aller Vertreter dieser Medikamentengruppen ist das zentrale Nervensystem. Vorstellungen über den genauen Wirkort existieren zwar für einzelne Pharmaka; "bei Vergiftungen (jedoch) verliert die Differenzierung nach Wirkorten ihre Bedeutung völlig." (1) Neben Substanzgruppen mit rein hemmender Wirkung (z.B. den Barbituraten) gibt es solche, die gleichzeitig hemmende und erregende Einflüsse auf das ZNS ausüben (z.B. Methaqualon). (2)

Kardinalsymptom der akuten exogenen Intoxikation mit den oben genannten Pharmaka ist die Bewußtseinsstörung; bei schweren Vergiftungen findet man stets eine soporöse bis komatöse Bewußtseinslage. Die Einschränkung der zentralen Aktivität findet ihren Ausdruck in EEG-Veränderungen, die von einer Verlangsamung des Grundrhythmus über flache Einblendungen und burst-suppression-Muster bis zu einem völlig isoelektrischen EEG reichen können. Im Gegensatz zur Narkose ist aber das Null-EEG bei Intoxikationen nicht Ausdruck des Hirntodes, sondern

(1) A.Dönhardt, W.Braun: Vergiftungen. In: W.Siegenthaler (Hrsg.): Klinische Pathophysiologie, 3.Aufl. Stuttgart 1976, S.1088 - 1106, S.1101

(2) vgl. dazu K.Ibe: Die akute Methaqualon-Vergiftung. I. Statistik, Literaturübersicht und Kasuistik. Arch.Toxikol. 21(1965), S.179-198; II. Klinik, Pathophysiologie und Therapie. Arch.Toxikol. 21(1966), S.289 - 309; III. Klinisch-chemisch-toxikologische Untersuchungen. Arch.Toxikol. 22(1966), S.16 - 23

auch nach längerem Bestehen bei entsprechender Therapie ohne bleibende Funktionsstörungen voll reversibel (1); dennoch zeigt es - ebenso wie das Auftreten eines burst-suppression-Musters - eine sehr schwere Intoxikation an.

Das Reflexverhalten kann in Abhängigkeit von der Art der eingenommenen Pharmaka und ihrer jeweiligen Kombination sehr unterschiedlich sein. Bei Vergiftungen mit Barbituraten und verwandten Hypnotika schwinden nicht nur die Muskeleigenreflexe, sondern auch Schluck-, Husten-, Korneal- und Pupillenreflexe; pathologische Reflexe treten im allgemeinen nicht auf, es sei denn als Zeichen bereits eingetretener hypoxischer Hirnschädigung. Vergiftungen mit Neuroleptika, Antidepressiva und bestimmten Hypnotika (Methaqualon, Diphenhydramin, Glutethimid) führen demgegenüber häufig zu Hyperreflexie, gesteigertem Muskeltonus, Myoklonien; es können Krampfanfälle auftreten und gelegentlich vorübergehend pathologische Reflexe nachweisbar sein. Hieraus wird deutlich, daß insbesondere bei Vergiftungen mit mehreren Pharmaka aus unterschiedlichen Substanzgruppen der Reflexstatus kein verlässliches Kriterium zur Beurteilung des Schweregrades einer Intoxikation darstellt.

Die Hauptgefährdung von Patienten mit schweren Vergiftungen geht von Störungen der Vitalfunktionen Atmung und Kreislauf aus. Besonders die Atmung ist häufig unzureichend, meist aufgrund zentraler Atemdepression; bei einigen Substanzen (z.B. den Benzodiazepinen) kann die Atemstörung auch peripher durch Muskelrelaxation bedingt sein. Des weiteren können Komplikationen wie Aspirationspneumonie (fehlende Schutzreflexe!) oder das Auftreten einer Schocklunge zusätzliche Probleme aufwerfen. Bei den hier vorgestellten Patienten war in allen Fällen eine Ateminsuffizienz vorhanden, die Intubation und zusätzliche assistierende oder kontrollierte Beatmung notwendig machte. Häufig, aber nicht immer und bei verschiedenen Pharmaka in unterschiedlicher Ausprägung tritt ein Blutdruckabfall auf, der bis zum Schock gehen kann. Die Kreislaufdepression kann sowohl zentral (Hemmung des Vasomotorenzentrums, analog zur Hemmung des Atemzentrums) als auch peripher bedingt sein (toxische Schädigung der Herz- / Ge-

(1) A.Dönhardt, W.Braun: Vergiftungen, a.a.O., S.1103

fäßmuskulatur, Herzrhythmusstörungen) oder sekundär als Folge einer Ateminsuffizienz mit Hypoxie auftreten.

Die Körpertemperatur ist bei Schlafmittelvergiftungen höheren Schweregrades oft erniedrigt; eine Hypothermie findet man z.B. bei Intoxikationen mit Barbituraten, die das hypothalamische Temperaturrentrum hemmen. Es gibt jedoch auch Pharmaka, die aufgrund ihrer anticholinergen Eigenschaften bei Intoxikationen eine Tendenz zur Erhöhung der Körpertemperatur zur Folge haben, ähnlich wie eine Atropinvergiftung; in diese Kategorie fallen Diphenhydramin, die trizyklischen Antidepressiva und manche Neuroleptika. Bei Kombinationsvergiftungen wird die Situation infolgedessen auch hier ziemlich unübersichtlich und erschwert die Beurteilung.

Durch fehlende Spontanmotorik, arterielle Kompression, Hypotonie oder Schock sowie Hypoxämie kommt es oft zu ischämisch bedingten Drucknekrosen von Haut und Muskulatur.

Die Niere ist im allgemeinen nur sekundär in Mitleidenschaft gezogen, sei es im Sinne des extrarenalen Nierenversagens durch die intoxikationsbedingte Kreislaufdepression oder durch Exsikkose nach längerem Liegen in bewußtlosem Zustand, sei es im Sinne der chromoproteinurischen Nephrose als Folge ausgedehnter Drucknekrosen.

1.1.2. Therapie

Bei der Therapie akuter exogener Intoxikationen kann man unterscheiden zwischen 1. symptomatischer Therapie, 2. Beendigung der Exposition und Detoxikationsmaßnahmen und 3. Gabe eines spezifischen Antidots.

1. Im Vordergrund der Therapie akuter Vergiftungen stehen symptomatische Maßnahmen. Insbesondere muß für ausreichende Kreislauf- und Atmungsverhältnisse gesorgt werden. Alle Patienten wurden maschinell beatmet, im allgemeinen mit positiv-endexpiratorischen Drücken zur Vermeidung des air-trapping und zur Prophylaxe eines akuten Lungenversagens (1). Die inspiratorische Sauerstoffkonzentra-

(1) vgl. dazu D.Barckow, Th.Schirop u.a.: Möglichkeiten zur Beeinflussung pulmonaler Komplikationen bei schweren Schlafmittelvergiftungen. Intensivmed. 2(1976), S.204 - 209

tion wurde dabei den Ergebnissen der Blutgasanalysen angepaßt. An Medikation erhielten alle Patienten zur Thromboseprophylaxe Heparin (bis zu einer Maximaldosis von 24 000 IE pro Tag) und gegebenenfalls Strophanthin, bis auf jeweils einen Patienten auch Furosemid in unterschiedlicher Dosierung und Bromhexin. In der Mehrzahl der Fälle wurde zur Verbesserung der Mikrozirkulation außerdem Hydergin^R und zur Steigerung der Herzleistung und der Nierendurchblutung Dopamin gegeben. Zusätzlich kamen je nach individueller Situation weitere Medikamente, wie z.B. Antibiotika, zur Anwendung, auf die im Zusammenhang dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden muß.

2. Zur Verhinderung der Resorption noch im Magen liegender ungelöster Giftstoffe wurden bei allen Patienten während der ersten Zeit in stündlichen Abständen Magenspülungen mit isotoner Kochsalzlösung durchgeführt. Sobald es die Urinausscheidung zuließ, wurde zur schnelleren Elimination der bereits resorbierten Gifte mit einer Infusionstherapie im Sinne der "forcierten Diurese" begonnen; dies bedeutet, daß unter genauer Flüssigkeitsbilanzierung täglich etwa 10 - 12 Liter einer 5%igen Lävuloselösung mit Elektrolytzusatz infundiert werden, wobei die Urinproduktion durch Furosemid-Gaben unterstützt wird. Auf diese Weise erhalten die Patienten außerdem eine ausreichende Kalorienzufuhr.

Unter bestimmten Bedingungen (Verschlechterung des klinischen Bildes, weiteres Absinken der Körpertemperatur, burst-suppression-Muster im EEG) wurde zu aggressiven Detoxikationsmaßnahmen gegriffen, zu denen Hämo-perfusion und Hämodialyse zählen. Hämo-perfusionen (über Aktivkohle oder das Kunstharz Amberlite^R XAD-4) wurden bei 12 Patienten erforderlich; 7 Patienten wurden hämodialysiert.

3. Ein spezifisches Antidot steht bei Vergiftungen mit Schlaf- und Beruhigungsmitteln nicht zur Verfügung.

1.2. Periphere Regulation und Metabolismus der Schilddrüsenhormone

Bevor auf die Wechselwirkungen zwischen den Parametern der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsenachse und anderen Hormonen, Pharmaka oder extrathyreoidalen Erkrankungen eingegangen wird, sollen einige

neuere Aspekte der Regulation der Schilddrüsenfunktion dargestellt werden, die in diesem Zusammenhang von Bedeutung zu sein scheinen und auf die im folgenden Bezug genommen wird.

Während man früher allein die Sekretion der Schilddrüse für die Hormonkonzentrationen im Blut verantwortlich machte, hat man in den letzten Jahren erkannt, daß diese zu einem gewissen Grad auch durch rein periphere Vorgänge verändert werden können (1).

Es ist zunehmend klar geworden, daß das im Plasma zirkulierende T_3 zum größten Teil der extrathyreoidalen Metabolisierung von T_4 entstammt (2). Das von der Schilddrüse sezernierte Thyroxin wird auf verschiedenen Wegen abgebaut, wobei der Monodejodination die größte Bedeutung zukommt. Je nach dem Ort der Dejodination entstehen dabei zwei verschiedene Abbauprodukte: Durch Außenring-Dejodination entsteht 3,5,3'-Trijodthyronin (T_3), das biologisch aktivste Schilddrüsenhormon, durch Innenring-Dejodination 3,3',5'-Trijodthyronin (reverse- T_3 , rT_3), das keine Stoffwechselwirkungen zu haben scheint. Nach Untersuchungen von Chopra und von Larsen (3) entstammen bei Normalpersonen etwa 80% des gesamten T_3 -Pools und 95% des rT_3 -Pools dieser sogenannten Konversion. 33% des täglich metabolisierten T_4 sollen zu T_3 , 40% zu rT_3 dejodiniert werden (4); daß die Plasmakonzentration von rT_3 dennoch niedriger ist als die von T_3 , ist seiner kürzeren Halbwertszeit zuzuschreiben (5).

-
- (1) vgl. dazu U.Loos, R.Grau, E.F.Pfeiffer: Regulation der Schilddrüsen-Stoffwechsellage in der Peripherie (Beeinflussung der T_4 -Konversion). Schwerpunkt-Medizin 4(1981), Sondernummer Mai 1981: Erkrankungen der Schilddrüse 2, S.28- 38
 - (2) M.Schimmel, R.D.Utiger: Thyroidal and peripheral production of thyroid hormones. Review of recent findings and their clinical implications. Ann.Intern.Med. 87(1977), S.760 - 768
 - (3) I.J.Chopra: An assessment of daily production and significance of thyroidal 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T_3) in man. J.Clin.Invest. 58(1976), S.32 - 40; P.R.Larsen: Thyroidal triiodothyronine and thyroxine in Graves' disease. J.Clin.Endocrinol. Metab. 41(1975), S.1098 - 1104
 - (4) P.R.Larsen: Thyroid-pituitary interaction: feedback regulation of thyrotropin secretion by thyroid hormones. N.Eng.J.Med. 306(1982), S.23 - 32
 - (5) I.J.Chopra: An assessment of daily production ..., a.a.O.

Die Monodejodination von T_4 kann also sowohl zur Aktivierung als auch zur Inaktivierung führen. Ob T_4 überhaupt erst nach Abbau zu T_3 metabolisch aktiv wird (d.h. nur als Prohormon zu betrachten ist) oder auch eigene Stoffwechselwirkungen hat, ist zur Zeit noch Gegenstand der Diskussion (1). Da jedoch der größte Teil der gesamten thyreomimetischen Aktivität auf die Wirkung von T_3 zurückgeht, bedeutet eine Verschiebung der Konversion in die eine oder andere Richtung auf jeden Fall, daß mehr oder weniger aktives Hormon zur Verfügung steht, auch wenn die T_4 -Konzentration im Endeffekt unverändert bleibt.

Über die Regulation dieser extrathyreoidalen Vorgänge ist bisher wenig bekannt. Bei hyper- und hypothyreoten Zuständen kommt es im allgemeinen zu einer gleichsinnigen Veränderung der T_3 - und rT_3 -Konzentration, was einer veränderten Sekretion der Schilddrüse zugeschrieben wird (2). Demgegenüber findet man in einer Vielzahl physiologischer und pathologischer Situationen, auf die unten näher eingegangen wird, ein gegenläufiges Verhalten beider Hormone; als Ursache hierfür wird allgemein eine Veränderung der oben beschriebenen peripheren Konversionsprozesse angenommen, was in Einzelfällen auch schon nachgewiesen werden konnte (3). Es wird jedoch von einigen Autoren (4) aufgrund ihrer Untersuchungsergebnisse die Auffassung vertreten, daß die Monodejodinationsprozesse zu T_3 und rT_3 nicht - wie meist ange-

-
- (1) vgl. dazu I.J.Chopra, D.H.Solomon, G.N.Chua Tecu: Thyroxine: just a prohormone or a hormone too? J.Clin.Endocrinol.Metab. 36(1973), S.1050 - 1057
 - (2) H.Meinhold, K.W.Wenzel: Reverse T_3 : radioimmunological measurement in different thyroid states and kinetic studies. In: J.Herrmann, H.L.Krüskenper, B.Weinheimer (Hrsg.): Schilddrüse 1975. Stuttgart 1977, S.237 - 246; P.Nicod, A.Burger u.a.: A radioimmunoassay for 3,3',5'-triiodo-L-thyronine in unextracted serum: method and clinical results. J.Clin.Endocrinol.Metab. 42(1976), S.823 - 829
 - (3) S.Nomura, C.S.Pittman u.a.: Reduced peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine in patients with hepatic cirrhosis. J.Clin.Invest. 56(1975), S.643 - 652; I.J.Chopra: An assessment of daily production ..., a.a.O.
 - (4) S.W.Spaulding, I.J.Chopra u.a.: Effect of caloric restriction and dietary composition on serum T_3 and reverse T_3 in man. J.Clin. Endocrinol.Metab. 42(1976), S.197 - 200; P.Nicod, A.Burger u.a.: A radioimmunoassay for 3,3',5'-triiodo-L-thyronine ..., a.a.O.

nommen - eng miteinander gekoppelt sind, sondern unter bestimmten Umständen auch unabhängig voneinander reguliert werden können.

Unklar ist auch die biologische Bedeutung des bei manchen Zuständen vermehrt im Blut zirkulierenden rT_3 . Meinhold/Wenzel sowie Nicod u.a.(1) fanden keine Suppression der TSH-Sekretion durch rT_3 . In vitro wies Chopra (2) eine Hemmung der Konversion von T_4 zu T_3 durch rT_3 nach; dies konnte jedoch in vivo bei Serumkonzentrationen, wie sie auch im Rahmen von extrathyreoidalen Erkrankungen vorkommen, nicht bestätigt werden (3).

1.3. Störungen hormoneller Systeme bei akuten Schlafmittelvergiftungen

Es sollen zuerst die in anderen Untersuchungen gewonnenen Erkenntnisse über Normabweichungen des Verhaltens von Hormonen bei Schlafmittelvergiftungen dargestellt werden. Im Anschluß daran soll auf die Frage eingegangen werden, welche Bedeutung diesen Befunden im Hinblick auf das Hypophysen-Schilddrüsensystem zukommt.

Insulin: Schirop u.a.(4) fanden in ihren Untersuchungen zum Kohlenhydratstoffwechsel bei Schlafmittelvergiftungen regelmäßig eine Hyperglykämie und Glukosurie; sie konnten nachweisen, daß am Aufnahmetag die Insulinsekretion nach intravenöser Glukosebelastung nicht das normale Verhalten zeigte: Es fehlte nicht nur die initiale Spitzensekretion, sondern Insulin war fast über den gesamten Beobach-

-
- (1) H.Meinhold, K.W.Wenzel: Reverse T_3 : radioimmunological measurement in different thyroid states ..., a.a.O.; P.Nicod, A.Burger u.a.: The failure of physiologic doses of reverse T_3 to affect thyroid-pituitary function in man. J.Clin.Endocrinol.Metab. 43(1976), S.478 - 481
 - (2) I.J.Chopra: A study of extrathyroidal conversion of thyroxine (T_4) to 3,5,3'-triiodothyronine (T_3) in vitro. Endocrinology 101(1977), S.453 - 463
 - (3) P.Nicod, A.Burger u.a.: The failure of physiologic doses ...,a.a.O.
 - (4) Th.Schirop, E.Buschmann, F.Sorge: Verhalten der Glukosetoleranz, des Plasma-Insulins und des STH-Spiegels unter exogenen Vergiftungen. Akt.Probl.Intensivmed. 2(1976), S.210 - 219

tungszeitraum von 60 Minuten im Vergleich mit der Kontrollgruppe vermindert. Dementsprechend zeigte die Blutzuckerkurve einen typisch diabetischen Verlauf. Am Entlassungstag hatte sich der Befund zwar gebessert, trotz Beschwerdefreiheit der Patienten aber noch nicht völlig normalisiert.

Wachstumshormon (STH): In der gleichen Untersuchung fanden sich bei 9 von 11 Patienten normale, bei 2 Patienten erhöhte basale STH-Konzentrationen. Jedoch zeigte sich bei 7 Patienten eine paradoxe Reaktion von STH auf die intravenöse Glukosegabe: Die Werte stiegen an, anstatt wie im Normalfall unverändert zu bleiben oder abzufallen. Am Entlassungstag zeigten immerhin noch 4 Patienten ein solches Verhalten.

Naeije u.a.(1) fanden bei Patienten mit Barbiturat-Intoxikation im komatösen Stadium sehr hohe basale STH-Konzentrationen, nach Stimulation durch TRH (das normalerweise keinen Einfluß auf die STH-Konzentration hat) ein stark variierendes Verhalten ohne eindeutige Beziehung zur TRH-Gabe. In der Rekonvaleszenz (d.h. nach Normalisierung der Bewußtseinslage und des neurologischen Befundes) lagen die basalen STH-Konzentrationen noch immer über der Norm, wenn auch in geringerem Ausmaß; nach TRH-Gabe erfolgte ein weiterer Anstieg.

Kortisol: Naeije u.a.(2) konnten bei ihren Patienten im komatösen Stadium erhöhte Kortisolkonzentrationen nachweisen.

TSH und T_3 : Über die Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsensachse bei akuten Schlafmittelvergiftungen ist bisher wenig bekannt. Naeije u.a.(3) fanden bei Barbiturat-Intoxikationen sowohl im Koma als auch nach Wiedererlangung des Bewußtseins und Normalisierung des neurologischen Befundes normale basale TSH-Konzentrationen; sie konnten aber einen verminderten Anstieg von TSH nach Stimulation

(1) R.Naeije, J.Golstein u.a.: Thyrotropin, prolactin and growth hormone responses to TRH in barbiturate coma and in depression. Clin.Endocrinol. 9(1978), S.49 - 58

(2) a.a.O.

(3) a.a.O.

durch TRH nachweisen - ein Verhalten, das in der Rekonvaleszenz noch stärker ausgeprägt war als im Koma und das sie in Obereinstimmung mit anderen Autoren auf die bei allen Patienten diagnostizierte endogene Depression zurückführten (1).

Die T_3 -Konzentrationen lagen im komatösen Zustand im Normbereich, zeigten jedoch einen ungenügenden Anstieg nach TRH-Gabe; in der Rekonvaleszenz waren sie erniedrigt, es erfolgte ein normaler Anstieg auf TRH. Aus diesen Befunden ziehen die Autoren den Schluß, daß die unternormale T_3 -Antwort auf TRH im Koma nicht Folge einer verminderten TSH-Sekretion sein kann; sie vermuten eine direkte Hemmwirkung von Barbituraten auf die Schilddrüsen-Sekretion.

Die Ergebnisse bezüglich des Verhaltens von T_3 und TSH sind natürlich per se interessant für diese Arbeit. Aber auch die nachgewiesenen Normabweichungen der anderen Hormone könnten von Bedeutung sein, indem sie sekundäre Auswirkungen auf die Schilddrüsen-Parameter haben.

In einer Reihe von Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß es bei schlecht eingestelltem Diabetes mellitus zu einer Verschiebung der T_4 -Konversion in Richtung rT_3 -Bildung kommt mit in der Folge erniedrigten T_3 - und erhöhten rT_3 -Konzentrationen (2). Alexander u.a.(3)

-
- (1) daß bei Patienten mit endogener Depression die TSH-Antwort auf TRH vermindert ist, ist ein schon länger bekanntes Phänomen. Vgl. hierzu A.J.Kastin, R.H.Ehrensing u.a.: Improvement in mental depression with decreased thyrotropin response after administration of thyrotropin-releasing hormone. *Lancet* II(1972), S.740 - 742. Auch bei Patienten mit anderen psychischen Störungen (u.a. reaktiver Depression) wurde ein ähnliches Verhalten im TRH-Test gefunden. Vgl. dazu C.Kirkegaard, J.Faber: Altered serum levels of thyroxine, triiodothyronines and diiodothyronines in endogenous depression. *Acta Endocrinol.(Kbh.)* 96(1981), S.199 - 207
 - (2) R.Naeije, J.Golstein u.a.: A low T_3 -syndrome in diabetic ketoacidosis. *Clin.Endocrinol.(Oxf.)* 8(1978), S.467 - 472; J.Saunders, S.E.H.Hall, P.H.Sönksen: Thyroid hormones in insulin requiring diabetes before and after treatment. *Diabetologia* 15(1978), S.29 - 32; U.Loos, W.Kerner u.a.: Alterations in peripheral thyroid hormone conversion during treatment of diabetic coma. *Acta Endocrinol.(Kbh.) Suppl.* 225(1979), S.368
 - (3) Ch.M.Alexander, E.M.Kaptein u.a.: Pattern of recovery of thyroid hormone indices associated with treatment of diabetes mellitus. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 54(1982), S.362 - 366

fanden bei Diabetikern mit Ketoazidose und schon länger bestehender Symptomatik außerdem T_4 erniedrigt. Man könnte angesichts der oben dargestellten Befunde bei schwer intoxikierten Patienten davon ausgehen, daß ihr Kohlenhydratstoffwechsel mit demjenigen beim Insulinmangel-Diabetes vergleichbar ist - zumindest vor Beginn der Therapie. Ob dies aber auch nach Beginn der Infusionsbehandlung noch der Fall ist, erscheint fraglich; die Patienten erhalten ja Lävulose, einen von den Geweben insulinunabhängig verwertbaren Zucker. Erhöhte Blutzuckerspiegel allein aber führen nicht zu den beschriebenen Veränderungen der Schilddrüsenhormone; vielmehr sollen diese Folge des schlechten Ernährungszustandes und der katabolen Stoffwechsellaage beim Diabetes mellitus sein (1). Wie entscheidend das Vorliegen eines intrazellulären Glukosedefizits für die Veränderungen der T_3 -Konzentration ist, geht auch aus den Ergebnissen von Spaulding u.a. (2) hervor, die zeigen konnten, daß ein Absinken von T_3 , wie man es bei hypokalorischer Ernährung findet, schon durch geringe Kohlenhydratgaben verhindert werden kann. Sie fanden eine direkte Korrelation der T_3 -Konzentration mit der Glukoseutilisation. Bei der Übertragung dieser Ergebnisse der Diabetes-Forschung auf die Situation schwer intoxikierter Patienten ist deshalb Zurückhaltung geboten: Während in der Phase vor Therapiebeginn die nachgewiesene Glukoseverwertungsstörung durchaus eine dem Insulinmangel-Diabetes vergleichbare Stoffwechsellaage bedingen könnte, ist unklar, inwieweit auch unter intravenöser Lävulosegabe weiter ein intrazelluläres Glukosedefizit besteht.

Auch für STH wurde nachgewiesen, daß es die Konversion beeinflusst, und zwar in Richtung auf eine vermehrte T_3 - und verminderte rT_3 -Bildung (3). Nimmt man aufgrund der oben ausgeführten Untersuchungser-

-
- (1) Ch.M.Alexander, E.M.Kaptein u.a.: Pattern of recovery of thyroid hormone indices ..., a.a.O.
 - (2) S.W.Spaulding, I.J.Chopra u.a. : Effect of caloric restriction and dietary composition ..., a.a.O.
 - (3) T.Sato, Y.Suzuki u.a.: Enhanced peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine during hGH therapy in GH deficient children. J.Clin.Endocrinol.Metab. 45(1977), S.324 - 329

gebnisse bei Schlafmittelvergiftungen in der Tendenz erhöhte STH-Konzentrationen an, müßte ein Ansteigen von T_3 im Blut die Folge sein, das Gegenteil dessen, was man aufgrund der möglicherweise diabetischen Stoffwechsellaage der Patienten erwarten würde. STH soll auch die TSH-Antwort auf TRH vermindern, eventuell als Folge des T_3 -Anstiegs (1).

Untersuchungen über den Effekt von Glukokortikoiden auf die Schilddrüsenparameter zeigten schon vor längerer Zeit, daß es zu Veränderungen der Konzentration der Bindungsproteine kommt; nach Oppenheimer/Werner sollen sich diese Effekte jedoch gegenseitig aufheben (2). In jüngerer Zeit wurde in einer Reihe von Veröffentlichungen auf Veränderungen im T_4 -Metabolismus durch Glukokortikoide hingewiesen. Von Chopra u.a. (3) wurde eine Hemmung der Konversion von T_4 zu T_3 , als Folge davon erniedrigte T_3 - und erhöhte rT_3 -Konzentrationen gefunden. Dies wurde inzwischen vielfach bestätigt - eine ausgezeichnete Literaturübersicht geben Wenzel sowie Cavalieri/Pitt-Rivers (4). Hinsichtlich des Verhaltens von Thyroxin nach Gabe von Glukokortikoiden sind die Ergebnisse weniger einheitlich: Bei euthyreoten Personen wurde T_4 meist unverändert gefunden, in einigen Arbeiten wird jedoch auch über eine Verminderung von T_4 berichtet. Dies könnte eventuell Folge der ebenfalls häufig nachgewiesenen verminderten TSH-Sekretion nach Kortikoid-Gabe sein (5).

-
- (1) A.W.Root, P.J.Snyder u.a.: Inhibition of thyrotropin-releasing hormone-mediated secretion of thyrotropin by human growth hormone. J.Clin.Endocrinol.Metab. 36(1973), S.103-107
 - (2) J.H.Oppenheimer, S.C.Werner: Effect of prednisone on thyroxine-binding proteins. J.Clin.Endocrinol.Metab. 26(1966), S.715-721
 - (3) I.J.Chopra, D.E.Williams u.a.: Opposite effects of dexamethasone on serum concentrations of 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T_3) and 3,5,3'-triiodothyronine (T_3). J.Clin.Endocrinol.Metab. 41(1975), S.911-920
 - (4) K.W.Wenzel: Pharmacological interference with in vitro tests of thyroid function. Metabolism 30(1981), S.717-732; R.R.Cavalieri, R.Pitt-Rivers: The effects of drugs on the distribution and metabolism of thyroid hormones. Pharmac.Rev. 33(1981), S.55-80
 - (5) vgl. auch hierzu die Literaturübersicht von K.W.Wenzel: Pharmacological interference ..., a.a.O.

Alle diese Untersuchungen wurden mit pharmakologischen Dosen von Glukokortikoiden durchgeführt; daß auch endogene, streßbedingte Konzentrationserhöhungen von Kortisol ähnliche Konsequenzen haben können, läßt sich aufgrund einiger Arbeiten über das Verhalten von T_3 und rT_3 nach Operationen vermuten. Es wurde auch hier eine Konversionsänderung mit erniedrigten T_3 - und erhöhten rT_3 -Werten gefunden, die die Autoren zumindest zum Teil auf den postoperativen Anstieg des Plasmakortisols zurückführen (1).

1.4. Die Wirkung von Pharmaka auf die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsenachse

Hier sollen nur die Effekte der eingenommenen Gifte behandelt werden; die Wirkung therapeutisch eingesetzter Medikamente wird in einem gesonderten Kapitel besprochen (vgl. 1.6.4. - 1.6.6.).

Mit Ausnahme der Barbiturate wurde der Einfluß aller hier zu besprechenden Pharmaka bisher fast nur unter Bedingungen untersucht, die mit denen einer akuten Intoxikation nicht vergleichbar sind: in therapeutischer Dosierung und nach relativ langfristiger Anwendung. Die Ergebnisse solcher Untersuchungen sind deshalb in Hinsicht auf die hier beschriebene Patientengruppe mit großer Vorsicht zu betrachten.

1.4.1. Hypnotika

Über die Wirkung Nichtbarbiturat-haltiger Schlafmittel auf die Schilddrüsenfunktion ist nichts bekannt; dagegen gibt es über den Einfluß von Barbituraten einige Erkenntnisse.

Über die Auswirkungen kurzfristiger (meist einmaliger) Barbiturat-Applikation auf die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsenachse infor-

(1) I.Hagenfeldt, A.Melander u.a.: Active and inactive thyroid hormone levels in elective and acute surgery. Acta Chir.Scand. 145 (1979), S.77 - 82; R.D.Askew, A.R.Bradwell, D.B.Ramsden: Interaction of thyroid hormones, glucocorticoids and their binding proteins in surgical stress. J.Endocrinol. 85(1980), S.36P - 37P

Tab. 1.1.: Die Wirkung von Barbituraten auf das Schilddrüsensystem nach kurzdauernder Einwirkung

	Autor	Dosis	Hemmung der TRH-Sekretion	Hemmung der TSH-Sekretion basal im TRH-Test	Hemmung der Schilddrüsen-Sekretion	Beeinflussung der Proteinbindung
im Tierversuch (Ratten)	94	Pentobarb. 1x15mg i.p. nark.Dosis	+	-	- ¹⁾	
	14	Pentobarb. 4mg/100g + 0.8mg/100g stündl.(5h) nark.Dosis		+ ¹⁾	+	
Ergebnisse vom Menschen: Kaiserschnitt	45	Thiopental 1x3.5mg/kg nark.Dosis		-	(-) ³⁾	
Barbiturat-Intoxikation	88	unterschiedlich		-	+	
freiwillige Versuchspersonen	132	Secobarb. 100 mg therap. Dosis		-	+ ⁴⁾	- ¹⁾

- 1) der Literatur entnommene, nicht eigene Untersuchungsergebnisse des Autors
- 2) es wurde hier sogar eine gesteigerte TSH-Ausschüttung nach TRH-Gabe nachgewiesen
- 3) T₄ war 24 Stunden nach der Entbindung signifikant niedriger als vor Einleitung der Narkose. Die Autoren schließen u.a. aus dem unveränderten TSH-Spiegel, daß dieser Abfall nicht Folge einer reduzierten T₄-Sekretion sein kann. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Brown / Hedge (Nr.14), die eine verminderte Ansprechbarkeit der Schilddrüse auf TSH fanden, scheint dieser Schluß jedoch nicht gerechtfertigt.
- 4) dieser Effekt tritt nur in Kombination mit Glukokortikoiden (in ebenfalls niedriger Dosis) auf

miert Tab. 1.1. Es wird deutlich, daß eine Beeinflussung dieses Systems auf unterschiedlichen Ebenen wahrscheinlich gemacht wurde. Übereinstimmung herrscht dabei nur über die Tatsache, daß die basalen TSH-Konzentrationen sich nicht ändern - bezüglich anderer Effekte sind die Ergebnisse dagegen durchaus unterschiedlich. Allerdings zeigen alle Untersuchungen im Endeffekt dennoch die gleiche Tendenz: Sie weisen auf eine Hemmung der Schilddrüsenfunktion durch Barbiturate hin. Den einzigen stimulierenden Effekt beschreiben Ohtake / Bray (1), die in ihren Versuchen an Ratten unter Barbituratanästhesie eine gesteigerte Reaktivität der Hypophyse auf TRH fanden; da sie jedoch gleichzeitig eine Hemmung der TRH-Sekretion annehmen, blieb dies ohne Konsequenzen, d.h. das basale TSH änderte sich nicht. Auf die Arbeit von Naeije u.a. über Patienten mit Barbiturat-Intoxikation (2) wurde schon an anderer Stelle näher eingegangen (vgl. 1.3.).

Besser untersucht sind die Verhältnisse nach länger dauernder Barbituratapplikation. Oppenheimer und Mitarbeiter konnten in mehreren Untersuchungen zeigen, daß die Behandlung von Ratten mit Phenobarbital über mehrere Tage durch Enzyminduktion zu einer vermehrten Bindung von Thyroxin in der Leber und verstärktem Abbau führt (3). Trijodthyronin, für dessen Metabolismus die Leber eine geringere Bedeutung hat, erfuhr eine weniger ausgeprägte Abbausteigerung. Der Jodumsatz der Schilddrüse war erhöht, was als sekundäre Funktionssteigerung aufgefaßt werden kann - das PBJ im Serum blieb folgerichtig unverändert. Als Folge dieser verstärkten Metabolisierung von Schilddrüsenhormonen muß ein Anstieg der TSH-Konzentration erwartet werden;

-
- (1) M.Ohtake, G.A.Bray: Effects of ether and pentobarbital anesthesia on thyroid function in the rat. *Horm.Metab.Res.* 9(1977), S.146 - 149
 - (2) R.Naeije, J.Golstein u.a.: Thyrotropin, prolactin and growth hormone responses to TRH ..., a.a.O.
 - (3) J.H.Oppenheimer, G.Bernstein, M.I.Surks: Increased thyroxine turnover and thyroidal function after stimulation of hepatocellular binding of thyroxine by phenobarbital. *J.Clin.Invest.* 47(1968), S.1399 - 1406; J.H.Oppenheimer, H.L.Schwartz u.a.: Differences in primary cellular factors influencing the metabolism and distribution of 3,5,3'-L-triiodothyronine and L-thyroxine. *J.Clin.Invest.* 49(1970), S.1016 - 1024

diesen wiesen erstmals Lees u.a.(1) nach.

In Untersuchungen am Menschen zeigten Cavalieri u.a.(2), daß nach Phenobarbital-Behandlung von Patienten mit gestörter Hypophysen-Schilddrüsenachse gesamtes und freies T_4 im Serum erniedrigt waren. Ob die Konstanz der Hormonkonzentrationen im Blut unter Phenobarbitalbehandlung bei intakter Schilddrüsenfunktion immer gewahrt bleibt, wird unterschiedlich beantwortet. Verschiedene Arbeitsgruppen (3) fanden bei nur mit Phenobarbital behandelten Epileptikern keinen Unterschied in den gesamten und freien Hormonkonzentrationen von T_3 und T_4 gegenüber einer Kontrollgruppe. Luoma u.a.(4) wiesen dagegen bei mit Phenobarbital behandelten schwangeren Frauen im Vergleich mit unbehandelten Schwangeren signifikant erniedrigte Werte für T_4 und FT_4 -Index, erhöhte für TSH nach.

Die Frage ist, inwieweit der Einwirkungszeitraum bei einer akuten Vergiftung ausreicht, eine Enzyminduktion und in deren Folge eine verstärkte Metabolisierung von Schilddrüsenhormonen zu bewirken. Im Tierexperiment reicht eine Vorbehandlung von Ratten mit Phenobarbital über 5 Tage aus, um den gesteigerten Hormonumsatz nachzuweisen (5). Bei einigen der hier vorgestellten Patienten konnten über ähnlich lange Zeiträume Barbiturate im Blut nachgewiesen werden. Es ist

-
- (1) J.F.H.Lees, W.D.Alexander u.a.: Role of TSH in the changes in thyroidal metabolism of (^{35}S)methimazole in phenobarbital and thyroxine-treated rats. *Endocrinology* 100(1977), S.765 - 769
 - (2) R.R.Cavalieri, L.C.Sung, C.E.Becker: Effects of phenobarbital on thyroxine and triiodothyronine kinetics in Graves' disease. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 37(1973), S.308 - 316
 - (3) K.Liewendahl, T.Helenius u.a.: Effect of anticonvulsant and antidepressant drugs on iodothyronines in serum. *Scand.J.Clin.Lab.Invest.* 40(1980), S.767 - 774; K.Rootwelt, T.Ganes, S.I.Johannessen: Effect of carbamazepine, phenytoin and phenobarbitone on serum levels of thyroid hormones and thyrotropin in humans. *Scand.J.Clin.Lab.Invest.* 38(1978), S.731 - 736; P.P.B.Yeo, D.Bates u.a.: Anticonvulsants and thyroid function. *Br.Med.J.* 1(1978), S.1581 - 1583
 - (4) P.V.Luoma, J.E.Heikkinen, P.R.Yloestalo: Changes in thyroid function tests during phenobarbital treatment in late pregnancy. *Int.J.Gynaecol.Obstet.* 17(1980), S.462 - 464
 - (5) J.H.Oppenheimer, H.L.Schwartz u.a.: Differences in primary cellular factors ..., a.a.O.

allerdings nicht bekannt, ob es auch beim Menschen innerhalb so kurzer Zeit zur Enzyminduktion mit entsprechenden Veränderungen des Hormonmetabolismus kommt.

1.4.2. Tranquillizer und Psychopharmaka

Studien in vitro zeigten, daß Diazepam und Chlordiazepoxid mit der Proteinbindung der Schilddrüsenhormone interferieren (1). In vivo ließen sich entsprechende Veränderungen der Schilddrüsenparameter meist nicht nachweisen (2); Saldanha u.a.(3) allerdings fanden eine signifikante Verminderung der T_4 -Konzentration im Blut und eine geringe Abnahme des FT_4 -Index unter Diazepam. Ob toxische Dosen von Benzodiazepinen die Schilddrüsenfunktion stärker beeinflussen, ist nicht bekannt.

Die Wirkung des trizyklischen Antidepressivums Clomipramin untersuchten Schlienger u.a.(4). Sie fanden nach 8-tägiger Therapie gesamtes und freies T_3 signifikant vermindert, während T_4 und rT_3 unverändert blieben; TSH zeigte eine leicht fallende Tendenz. Nach Meinung der Autoren weisen die Patienten keine hypothyreote Stoffwechsellaage auf. Liewendahl u.a.(5) konnten dagegen keinen Effekt des trizyklischen

-
- (1) M.A.F.El-Hazmi: Aspects of the interaction of thyroxine and its binding serum proteins with 1,4-benzodiazepine tranquillizers. *Biochem.Med.* 26(1981), S.191 - 198; G.C.Schussler: Diazepam competes for thyroxine-binding sites. *J.Pharm.Exp.Ther.* 178(1971), S.204 - 209
 - (2) H.Oberman, J.Buse u.a.: Effect of chlordiazepoxide on thyroid function. *J.Am.Med.Assoc.* 184(1963), S.342; E.L.Mazzaferri, T.G. Skillman: Diazepam (Valium^R) and thyroid function: A double-blind placebo-controlled study in normal volunteers showing no drug effects. *Am.J.Med.Sci.* 257(1969), S.388 - 394
 - (3) V.F.Saldanha, R.Bird, C.W.Havard: Effect of diazepam (Valium) on dialysable thyroxine. *Postgrad.Med.J.* 47(1971), S.326 - 328
 - (4) J.L.Schlienger, M.Th.Kapfer u.a.: The action of clomipramine on thyroid function. *Horm.Metab.Res.* 12(1980), S.481 - 482
 - (5) K.Liewendahl, T.Helenius u.a.: Effect of anticonvulsant and antidepressant drugs ..., a.a.O.

Amitriptylin und des tetrazyklischen Mianserin auf die Schilddrüsenparameter nachweisen.

Bei über längere Zeit mit Phenothiazinen behandelten Patienten wird über Veränderungen unbekannter Genese berichtet: erniedrigte T_4 -Konzentration bei normalem FT_4 -Index und normaler T_3 -Konzentration (1). Einzelne Phenothiazine sollen auch zentrale Wirkungen entfalten. So soll Thioridazin, das α -blockierende Eigenschaften hat, die THS-Antwort auf TRH hemmen, Chlorpromazin aufgrund antidopaminerger Wirkungen dagegen steigern (2).

1.4.3. Verschiedenes

Außer Hypnotika, Tranquillizern und Psychopharmaka wurden bei der in dieser Arbeit untersuchten Patientengruppe in Einzelfällen Pharmaka nachgewiesen, von denen zum Teil ebenfalls Wechselwirkungen mit dem Schilddrüsen-system bekannt sind.

Salicylate (bei 2 Patienten nachgewiesen) interferieren mit der Proteinbindung der Schilddrüsenhormone und bewirken auf diese Weise eine Verminderung der Gesamthormonkonzentration im Blut mit einem vorübergehenden Anstieg der freien Hormonkonzentrationen. Sie hemmen außerdem die Konversion von T_4 zu T_3 und den Abbau von rT_3 (beides wahrscheinlich über eine Hemmung der 5'-Monodejodinase).(3)

Nach Faber (4) bewirkt Aminophenazon oder Aminopyrazolon (bei 5 Pa-

-
- (1) G.Gwinup, H.Rapp: Low serum thyroxine in phenothiazine-treated psychiatric patients. Amer.J.Clin.Pathol. 63(1975), S.94 - 97
 - (2) vgl. hierzu K.W.Wenzel: Pharmacological interference ..., a.a.O.
 - (3) eine Übersicht über die umfangreiche Literatur zu den Wechselwirkungen zwischen Salicylaten und Schilddrüsen-system geben K.W.Wenzel: Pharmacological interference ..., a.a.O.; R.R.Cavalieri, R.Pitt-Rivers: The effects of drugs ..., a.a.O.
 - (4) J.Faber: Lack of effect of acetaminophen on serum T_4 , T_3 , reverse T_3 , 3,3'-diiodothyronine and 3',5'-diiodothyronine in man. Horm.Metab.Res. 12(1980), S.637 - 638

tienten nachgewiesen) weder Veränderungen der Schilddrüsenhormone noch von TSH; das gleiche gilt für Clomethiazol, das bei 2 Patienten gefunden wurde (1).

Bei einer Patientin wurden die Antiepileptika Carbamazepin und Primidon nachgewiesen. Carbamazepin bewirkt durch Enzyminduktion eine Abnahme der T_4 - und T_3 -Konzentration, nach Rootwelt u.a.(2) in ähnlichem Ausmaß wie Phenytoin, nach anderen Berichten jedoch geringgradig (3). TSH steigt dabei nicht an (4). Ebenso wurden unter Primidon erniedrigte T_4 - und FT_4 -Konzentrationen gefunden (5), die in Analogie zu den Veränderungen durch Phenobarbital (gleichzeitig ein Hauptmetabolit von Primidon) durch verstärkte Metabolisierung von Thyroxin in der Leber erklärt werden. Auch hier war TSH normal oder nur leicht erhöht. Liewendahl u.a.(6) fanden dagegen keinen Effekt von Primidon auf die Schilddrüsenparameter.

Aus all dem wird deutlich, daß eine Vielzahl von Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Pharmaka und der Schilddrüsenfunktion nachgewiesen wurde. Im allgemeinen resultiert dabei im Endeffekt eine Verminderung der zirkulierenden Schilddrüsenhormone - entgegengesetzte Effekte (z.B. die vorübergehende Erhöhung der freien Hormon-

-
- (1) S.K.Majumdar: The effect of chlormethiazole on thyroid function. *Pharmatherapeutica* 2(1978), S.67 - 69
 - (2) K.Rootwelt, T.Ganes, S.I.Johannessen: Effect of carbamazepine, phenytoin and phenobarbitone ..., a.a.O.
 - (3) P.P.B.Yeo, D.Bates u.a.: Anticonvulsants and thyroid function, a.a.O.; K.Liewendahl, H.Majuri, T.Helenius: Thyroid function tests in patients on long-term treatment with various anticonvulsant drugs. *Clin.Endocrinol.(Oxf.)* 8(1978), S.185 - 191
 - (4) K.Rootwelt, T.Ganes, S.I.Johannessen: Effect of carbamazepine, phenytoin and phenobarbitone ..., a.a.O.
 - (5) H.Fichsel, G.Knöpfle: Veränderungen im Schilddrüsenhormonsystem unter der Langzeitbehandlung mit Primidon bei epileptischen Kindern und Jugendlichen. *Monatsschr.Kinderheilkd.* 125(1977), S.791 - 796; W.Schönberger, W.Grimm u.a.: Der Einfluß von Primidon auf die Schilddrüsenfunktion. *Dtsch.Med.Wschr.* 104(1979), S.915 - 917
 - (6) K.Liewendahl, H.Majuri, T.Helenius: Thyroid function tests in patients on long-term treatment ..., a.a.O.

konzentrationen durch Salicylate) sind jedoch ebenfalls möglich.

Schwierig zu beantworten ist die Frage, welche Bedeutung die nachgewiesenen Veränderungen für die Hormonversorgung des Organismus haben. Durch Enzyminduktion bewirkte Umsatzsteigerungen der Schilddrüsenhormone haben wohl nur in Ausnahmefällen eine hypothyreote Stoffwechsellage zur Folge; wenn schon die Konstanz der Hormonkonzentrationen nicht durch sekundäre Funktionssteigerung der Schilddrüse gewahrt werden kann (wie von Oppenheimer u.a.(1) beschrieben), so ist dennoch trotz erniedrigter Werte der gesamten und freien Schilddrüsenhormone TSH meist normal oder nur gering erhöht, der TRH-Test unverändert (2), was auf einen euthyreoten Funktionszustand hindeutet. Auch Interferenzen mit der Proteinbindung führen im allgemeinen zu einem neuen Gleichgewicht ohne Konsequenzen für die Hormonversorgung des Organismus (3).

Ob die bei kurzfristiger Barbituratapplikation beschriebenen, zentral hemmenden oder direkt die Schilddrüsenfunktion betreffenden Einflüsse Auswirkungen auf die Stoffwechsellage haben, ist unbekannt. Der Effekt dürfte jedoch vorübergehender Natur sein, da bei längerfristiger Anwendung von Barbituraten eher eine Funktionssteigerung der Schilddrüse erfolgt (vgl. 1.4.1.). Man muß jedoch in Betracht ziehen, daß Barbiturate, wenn sie über längere Zeit in narkotischen Dosen einwirken - wie es bei schweren Intoxikationen oft der Fall ist -, qualitativ andere Wirkungen entfalten könnten als in niedrigen Dosen.

-
- (1) J.H.Oppenheimer, G.Bernstein, M.I.Surks: Increased thyroxine turnover and thyroidal function ..., a.a.O.
 - (2) dies beschreiben z.B. für Carbamazepin K.Liewendahl, H.Majuri, T.Helenius: Thyroid function tests in patients on long-term treatment ..., a.a.O.; K.Rootwelt, T.Ganes, S.I.Johannessen: Effect of carbamazepine, phenytoin and phenobarbitone ..., a.a.O., für Primidon H.Fichsel, G.Knöpfe: Veränderungen im Schilddrüsenhormonsystem unter der Langzeitbehandlung mit Primidon ..., a.a.O.; W.Schönberger, W.Grimm u.a.: Der Einfluß vom Primidon..., a.a.O.
 - (3) vgl. hierzu z.B. für Salicylate: R.R.Cavaliere, R.Pitt-Rivers: The effects of drugs ..., a.a.O.

1.5. Extrathyreoidale Erkrankungen und Schilddrüsenfunktion

Sehr interessante Aspekte ergeben sich aus den vielfältigen Erkenntnissen über das Verhalten des Schilddrüsen Systems bei extrathyreoidalen Erkrankungen. Daß es sowohl bei akuten als auch bei chronischen Erkrankungen der verschiedensten Art zu Veränderungen der Schilddrüsenparameter kommt, ist ein bekanntes Phänomen, das häufig diagnostische Probleme aufwirft. Der konstanteste Befund ist eine erniedrigte T_3 -Konzentration im Blut, was zu dem Begriff des "low- T_3 -Syndroms" geführt hat. Andere Autoren sprechen vom "Syndrom des euthyreoten Kranken", da klinisch im allgemeinen keine Zeichen einer hypothyreoten Stoffwechsellaage festzustellen sind.

Die Inzidenz solcher Veränderungen ist ziemlich hoch; in einer amerikanischen Studie wurden bei 1/3 aller Krankenhausaufnahmen erniedrigte T_3 -Werte gefunden (1). Auch die Tatsache, daß T_3 mit zunehmendem Lebensalter absinkt, konnte in Zusammenhang mit der Häufigkeit von Allgemeinerkrankungen im Alter gebracht werden (2).

Da die Befunde - unabhängig von der Art der Krankheit - stets ähnlich ausfallen, wird heute im allgemeinen davon ausgegangen, daß die Veränderungen der Schilddrüsenparameter nicht in Beziehung zu spezifischen Symptomen oder pathophysiologischen Zusammenhängen einer besonderen Krankheit zu sehen sind, sondern daß ganz allgemein das Vorliegen einer unspezifischen Schädigung des Organismus (wazu außer Krankheiten auch Operationen und Nahrungsentzug gehören) zu den im folgenden beschriebenen Normabweichungen im Schilddrüsen System führt.

-
- (1) V.E.Silverman, A.E.Boyd u.a.: Clinical and endocrine studies in patients with low serum triiodothyronine (T_3). Zit. nach D.A. Richmand, M.E.Molitch, T.F.O'Donnell: Altered thyroid hormone levels in bacterial sepsis: the role of nutritional adequacy. Metabolism 29(1980), S.936 - 942
 - (2) H.Wagner, Th.Hossdorf, H.Vosberg: Praktische Bedeutung von altersabhängigen Änderungen der In-vitro-Meßwerte zur Schilddrüsendiagnostik. Intern.Welt 2(1979), S.285; T.Olsen, P.Lawberg, J.Wecke: Low serum triiodothyronine and high serum reverse triiodothyronine in old age: an effect of disease not age. J.Clin.Endocrinol.Metab. 47(1978), S.1111 - 1115

1.5.1. Veränderungen der Schilddrüsenparameter bei Allgemeinerkrankungen

Eine Übersicht über die in der Literatur dokumentierten Befunde bei verschiedenen Krankheiten sowie beim Fasten und in der postoperativen Phase gibt Tab. 1.2.

Mit großer Regelmäßigkeit wurden erniedrigte T_3 -Konzentrationen festgestellt; dabei ist häufig nicht nur der Mittelwert dieser Gruppen gegenüber gesunden Vergleichspersonen vermindert, sondern ein Großteil der Patienten zeigt Werte, die im hypothyreoten Bereich liegen. Mit geringerer Häufigkeit wurde auch eine Verminderung der T_4 -Konzentration beschrieben, die jedoch im Vergleich mit T_3 stets weniger ausgeprägt ist. Das Ausmaß der Veränderungen korreliert mit der Schwere des Krankheitsbildes: Während T_3 ziemlich sensibel zu reagieren scheint, werden erniedrigte T_4 -Konzentrationen meist nur bei Patienten mit deutlichen systemischen Manifestationen der Krankheit, wie z.B. Fieber oder Gewichtsverlust, gefunden. Bei intensivmedizinisch zu behandelnden Krankheiten liegen dementsprechend auch die T_4 -Konzentrationen häufig unter der Norm; für die bei diesen Patienten nachweisbare Hormonkonstellation wurde deshalb der Begriff des "low- T_4 -Syndroms" geprägt (1). Bei Patienten einer Intensivstation fanden Wood u.a.(2) in 33%, Heinen u.a.(3) in 66% der Fälle T_4 -Werte, die im hypothyreoten Bereich lagen. Die hohe Inzidenz subnormaler T_4 -Konzentrationen in der letzteren Untersuchung erklärt sich möglicherweise daraus, daß es sich um extrem schwere Krankheitsbilder handelte: Die Mortalität betrug 54%.

Auch die freien Konzentrationen von T_3 und T_4 werden durch extrathyreoidale Erkrankungen beeinflusst. Es findet sich regelmäßig eine Er-

(1) P.Bratusch-Marrain, H.Vierhapper u.a.: Schilddrüsenfunktion bei schwerstkranken Patienten: "low- T_4 " Syndrom. Intensivmed. 18(1981), S.38-42

(2) D.G.Wood, J.Cyrus, E.Samols: Low T_4 and low FT_4 in seriously ill patients: concise communication. J.Nucl.Med. 21(1980), S.432-435

(3) E.Heinen, J.Herrmann u.a.: Sekundäre Hypothyreose und ihre Beziehung zur Prognose bei Schwerstkranken einer Intensivstation. Intensivmed. 17(1980), S.90-95

höhung der dialysierbaren Fraktion (d.h. des ungebunden im Plasma vorliegenden Anteils, $\%FT_3$ bzw. $\%FT_4$ in Tab. 1.2.). In einer detaillierten Analyse bei Patienten mit verschiedenen akuten und chronischen Krankheiten wurde für T_4 eine 3-4fache, für T_3 eine 2-3fache Erhöhung der dialysierbaren Fraktion im Vergleich mit Normalpersonen nachgewiesen (1). Die absolute Höhe der freien Hormonkonzentrationen (= Produkt aus Gesamthormonkonzentration und dialysierbarer Fraktion) ist nicht einheitlich: FT_3 ist im allgemeinen erniedrigt, weil die oft sehr niedrigen Gesamt- T_3 -Konzentrationen nicht durch die Erhöhung der dialysierbaren Fraktion ausgeglichen werden können. Bei nicht oder nur wenig erniedrigten Gesamt- T_4 -Konzentrationen ist FT_4 demgegenüber meist erhöht, bei stärkerem Absinken im Normbereich, um bei sehr niedrigen T_4 -Konzentrationen (wie man sie häufig bei Patienten auf Intensivstationen findet) ebenfalls auf subnormale Werte abzufallen.

Im Vergleich mit den Bestimmungen durch Gleichgewichtsdialyse erbringen Messungen des freien T_4 -Index (FT_4I) bei Patienten mit extrathyreoidalen Erkrankungen niedrigere Werte und einen höheren Prozentsatz von Ergebnissen, die im hypothyreoten Bereich liegen (2). Auf mögliche Ursachen für diese Diskrepanz wird weiter unten eingegangen (vgl. 1.5.2.2.). Überhaupt zeigen Untersuchungen (3) der

-
- (1) I.J.Chopra, D.H.Solomon u.a.: Misleadingly low free thyroxine index and usefulness of reverse triiodothyronine measurement in nonthyroidal illnesses. *Ann.Intern.Med.* 90(1979), S.905 - 912
 - (2) L.E.Braverman, C.M.Abreau u.a.: Measurement of serum free thyroxine by RIA in various clinical states. *J.Nucl.Med.* 21(1980), S.233 - 239; I.J.Chopra, D.H.Solomon u.a.: Misleadingly low free thyroxine index ..., a.a.O.; E.M.Kaptein, S.S.MacIntyre u.a.: Free thyroxine estimates in nonthyroidal illness: a comparison of eight methods. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 52(1981), S.1073 - 1077; S.Melmed, F.L.Geola u.a.: A comparison of methods for assessing thyroid function in nonthyroidal illness. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 54(1982), S.300 - 306
 - (3) I.J.Chopra, A.J.van Herle u.a.: Serum free thyroxine in thyroidal and nonthyroidal illnesses: a comparison of measurements by radioimmunoassay, equilibrium dialysis and free thyroxine index. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 51(1980), S.135 - 143; E.M.Kaptein, S.S.MacIntyre u.a.: Free thyroxine estimates in nonthyroidal illness ..., a.a.O.; J.F.Lawlor, M.Blaustein: Evaluation of free thyroxine measurements in patients with non-thyroidal illnesses. *Clin.Chem.* 27(1981), S.1457 - 1459

Tab. 1.2.: Veränderungen der Schilddrüsenparameter bei extrathyreoidalen Erkrankungen

Krankheit	Autor	T ₄	FT ₄ I	FT ₄ ¹⁾ %	abs.	T ₃	FT ₃ I	FT ₃ ¹⁾ %	abs.	rT ₃	TSH	TRH- Test	Funktions- lage	Erklärung d. Autors ²⁾
Fasten	40	∅	∅			▼	▼				(▼)	(▼)	euthyreot	1,3
	102	∅		▲	▲	▼		▲	▼		∅	∅		1
	126	∅				▼				▲				1
	131	∅				▼				▲				1
Anorexia nervosa	89					▼				▲			euthyreot	1
Diabetes mellitus	1	▼				▼				▲	▼			2
	56	▼ ⁴⁾		▲	∅								euthyreot	2
	76	∅				▼				▲				
	87	▼				▼				▲	∅	▼	euthyreot	1,3
	112	▼								▲				
postop. Phase	2					▼				▲				1
	18	▼				▼				▲				1
	44	∅				▼				▲	∅			
versch. chron. Krank- heiten	6	∅	▲ ³⁾			▼	▼				▲	∅ ⁵⁾	euthyreot	2 u.a.
	20	▼	∅			▼		▲	▼		∅	∅	euthyreot	3
	48	▼	▲	▲	▲	▼	▼	▲	∅	▲			euthyreot	2
	54					▼				▲			euthyreot	1
	57			▲	▲									2
	68	▼				▼				∅-▲			?	1,3
	82					▼				▲		∅		
	89									▲			euthyreot	1
	96	▼ ⁴⁾		▲	▲									2
versch. akute Krank- heiten	30	▼	▼	▲	▲	▼		▲	▼	▲	∅		euthyreot	1,2
	48	▼	▲			▼	▼	▲	∅	▲			euthyreot	2
	57			▲	▲									2
	68	▼				▼				∅-▲			?	1,3
	89	▼				▼				▲			euthyreot	1
	96	▼ ⁴⁾		▲	▲									2
chron. Nieren- versagen mit HD	8	▼		▲	∅ ⁶⁾	▼		▲	∅ ⁶⁾	∅	▼	∅	meist eu.	2
	27	▼		▲	∅	▼			▼	∅			euthyreot	1
	53	▼	▼		▼	▼	▼		▼		∅		euthyreot	3
	83	▼	▼		▼	▼				∅	∅			
	89					▼				∅			euthyreot	1
	127	▼	▼			▼	▼				∅		euthyreot	
	136	▼			▼ ⁶⁾									
	137	▼				▼				∅	∅			1
ohne HD	137	▼				▼				∅	▲			
akutes Nieren- versagen	11	∅	▲			▼				▲	▲			1,2

Tab. 1.2. (Forts.)

Krankheit	Autor	T ₄	FT ₄ I	FT ₄ ¹⁾ % abs.	T ₃	FT ₃ I	FT ₃ ¹⁾ % abs.	rT ₃	TSH	TRH-Test	Funktionslage	Erklärung d. Autors ²⁾
Leberzirrhose	25	▼		▲	▲	▼		▲	▲	Ø	euthyreot	1
	38	▼			▼			▲				1
	83	▼	▼		▼			▲	Ø		?	1,2, evtl. 3
	91	Ø		▲	▼		▲	Ø	▲		euthyreot	1
	137	▼			▼			▲	Ø			1
akute Infektionen	15	(▼)		▲	Ø	▼		▲	Ø			1,3
	27	Ø		▲	▲	▼	▲	▼	▲		euthyreot	1
	105	▼		▲	Ø ⁶⁾	▼		▲	Ø		?	1,2,3
maligne Tumoren	5	Ø ⁴⁾		▲	▲							2
	83	Ø	Ø	▲	(▲)	Ø		Ø	Ø			
Herzinfarkt	42	Ø			▼			▲	Ø			1
	81	▼	▼		▼	▼			Ø		?	1,3
	137	▼			▼			▲	Ø			1
	139	(▼)			▼			▲	▲		?	1
cerebrovask. Insult	81	▼	▼		▼	▼			Ø		?	1,3
intensiv-med. Krankheiten	12	▼	▼		▼			▲	Ø	Ø-▼	?	1,2,3
	47	▼			▼ ⁶⁾	▼	▼ ⁶⁾	▲/▼	▼	▼	?	3
	65	▼	▼	▼				▲	▲	▼		2,3
	75	▼	▼		▼					▼	?	
	83	▼	▼		▼			▲	Ø			
	101	▼		▲	Ø	▼		▲	Ø			1,2
	114	▼			▼ ⁶⁾	▼	▼ ⁶⁾	▲		Ø-▼		
	125	▼	▼		▼			▲	Ø		euthyreot	3
	142	▼	▼		▼ ⁶⁾				Ø	Ø-▼	euthyreot	2

▼ = verminderte, ▲ = erhöhte, Ø = unveränderte Konzentrationen bzw. TSH-Antwort im TRH-Test; Werte in Klammern geben nicht signifikante Veränderungen an.

1) Soweit nicht anders angegeben, wurden FT₄ bzw. FT₃ durch Gleichgewichtsdialyse bestimmt.

2) 1 = Veränderungen des peripheren Hormonmetabolismus

2 = Störung der Proteinbindung im Plasma, Verminderung der Bindungsproteine

3 = hypothalamisch-hypophysäre Hemmung

3) Nach Aussage der Arbeitsgruppe in einer späteren Veröffentlichung sollen hier die FT₄I-Werte durch methodische Unzulänglichkeiten zu hoch gemessen worden sein.

4) gemessen als PBJ

5) Bei Patienten mit erniedrigtem FT₃I war die TSH-Antwort im TRH-Test etwas höher als bei den übrigen Patienten, aber noch im Normbereich.

6) Bestimmung mit kommerziellen FT₄-RIAs

letzten Jahre, daß die Ergebnisse von FT_4 -Bestimmungen bei diesen Patienten stark von der angewandten Methode abhängen. Der in dieser Arbeit verwendete FT_4 -RIA IMMOPHASE der Firma CORNING wird von Witherspoon u.a.(1) für eine Index-Methode gehalten, die sich aus einer T_4 -uptake-Messung und der Gesamt- T_4 -Konzentration zusammensetzt.

Patienten mit erniedrigtem T_3 weisen im Mittel erhöhte rT_3 -Konzentrationen auf (eine Ausnahme machen die Patienten mit Niereninsuffizienz); bei akuten Krankheiten zeigt sich im Verlauf oft ein spiegelbildliches Verhalten der beiden Hormone (2). Allerdings ist die Variabilität in bezug auf rT_3 sehr groß: Bei Patienten mit niedrigen T_3 -Konzentrationen kann rT_3 niedrig-normal bis extrem erhöht sein (3). Gavin u.a.(4) konnten das Verhalten dieses Hormons weder zum Alter der Patienten noch zu Art oder Schwere der Krankheit in Beziehung setzen. Es wird aber auch berichtet, daß die Erhöhung von rT_3 bei akuten Krankheiten ausgeprägter sein soll als bei chronischen (5). Richmand u.a.(6) wiesen bei Sepsispatienten mit Schock

-
- (1) L.R.Witherspoon, S.E.Shuler u.a.: An assessment of methods for the estimation of free thyroxine. *J.Nucl.Med.* 21(1980), S.529-539
 - (2) vgl. hierzu z.B. W.Geisthövel, B.Perschke u.a.: Reziproke Veränderungen von Trijodthyronin und reverse-Trijodthyronin in der Frühphase des Myocardinfarkts. *Klin.Wschr.* 58(1980), S.51-52; U.Westgren, A.Burger u.a.: Divergent changes of serum 3,5,3'-triiodothyronine and 3,3',5'-triiodothyronine in patients with acute myocardial infarction. *Acta Med.Scand.* 201(1977), S.269-272
 - (3) M.Hüfner, M.Grussendorf, M.Knöpfle: Die direkte Messung von Reverse T_3 (rT_3) im menschlichen Serum. In: J.Herrmann, H.L.Krüskemper, B.Weinheimer (Hrsg.): *Schilddrüse 1975*. Stuttgart 1977, S.247-257; R.Naeije, J.Golstein u.a.: A low T_3 -syndrome in diabetic ketoacidosis, a.a.O.; P.Nicod, A.Burger u.a.: A radioimmunoassay for 3,3',5'-triiodo-L-thyronine ..., a.a.O.; T.Helenius, K.Liewendahl: Abnormal thyroid function tests in severe non-thyroidal illness: diagnostic and pathophysiologic aspects. *Scand. J.Clin.Lab.Invest.* 39(1979), S.389-397
 - (4) L.Gavin, B.Rapoport u.a.: Variable serum reverse- T_3 (rT_3) and decreased T_3 concentrations in non-thyroidal systemic illness (SI). *Clin.Res.* 24(1976), S.272A
 - (5) M.Schimmel, R.D.Utiger: Thyroidal and peripheral production of thyroid hormones ..., a.a.O.
 - (6) D.A.Richmand, M.E.Molitch, T.F.O'Donnell: Altered thyroid hormone levels in bacterial sepsis: the role of nutritional adequacy. *Metabolism* 29(1980), S.936-942

tendenziell, aber nicht signifikant höhere rT_3 -Konzentrationen nach als bei gleich ernährten Sepsispatienten ohne Schock. Dagegen fanden Heinen u.a.(1) bei ihren Schwerstkranken rT_3 häufig niedrig; von manchen Autoren wird bei erfolgloser Therapie schwerer Allgemeinerkrankungen in der präfinalen Phase ein deutlicher Abfall des zuvor erhöhten rT_3 beschrieben (2). Es scheint also, daß es zwischen rT_3 -Konzentration und Schwere des Krankheitsbildes keinen einfachen Zusammenhang derart gibt, daß rT_3 mit zunehmendem Schweregrad ansteigt. Die Faktoren, die das Verhalten von rT_3 bei systemischen Erkrankungen bestimmen, sind bisher aber nicht mit Sicherheit verifizierbar.

Die basalen TSH-Konzentrationen und die TSH-Antwort im TRH-Test, die als empfindliche Indikatoren eines Mangels an Schilddrüsenhormonen gelten, sind fast immer im Normbereich. Es wurde zwar häufig festgestellt, daß das basale TSH der Patienten höher lag als bei gesunden Vergleichspersonen; die Differenz war jedoch stets gering, und die TSH-Konzentrationen der Patienten mit extrathyreoidalen Krankheiten waren weit niedriger als diejenigen von hypothyreoten Patienten mit vergleichbaren Hormonkonzentrationen. Die TSH-Antwort im TRH-Test war entweder normal oder abgeflacht; nur Bermudez u.a.(3) beschreiben eine leicht gesteigerte TSH-Antwort bei Patienten mit niedrigem FT_3I gegenüber Patienten mit normalem FT_3I - jedoch lagen die Ergebnisse beider Gruppen im Normbereich.

Daß alle diese Veränderungen reversibel sind, wurde oft beschrieben. Mit klinischer Besserung bzw. Beendigung des Fastens kommt es zu einer Normalisierung der Schilddrüsenparameter. Dies gilt für T_4 , rT_3

-
- (1) E.Heinen, J.Herrmann u.a.: Sekundäre Hypothyreose und ihre Beziehung zur Prognose ..., a.a.O.
 - (2) R.Ködding, R.-D.Hesch: Das "Niedrig- T_3 -Syndrom". Intern.Welt 6(1981), S.247 - 252; E.Schifferdecker, F.Schulz u.a.: Erniedrigte Schilddrüsenhormonspiegel bei kritischen Erkrankungen - welche prognostische Bedeutung haben sie? Vortrag auf der 99.Tagung der Nordwestdeutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Braunschweig, 24.-26.Juni 1982
 - (3) F.Bermudez, M.I.Surks, J.H.Oppenheimer: High incidence of decreased serum triiodothyronine concentration in patients with nonthyroidal disease. J.Clin.Endocrinol.Metab. 41(1975), S.27 - 40

und TSH - für T_3 müssen dagegen Einschränkungen gemacht werden: Die Normalisierung der T_3 -Konzentration hinkt häufig hinter derjenigen der anderen Hormone her (1), so daß auch nach klinischer Besserung noch subnormale T_3 -Werte auftreten können. Kaptein u.a.(2) fanden bei 6 von 12 Patienten ihrer Intensivstation, die sie längere Zeit (zwischen 6 und 92 Tage) nach Besserung des klinischen Befundes erneut kontrollierten, erniedrigte T_3 -Konzentrationen; unklar ist allerdings, ob die Patienten zu diesem Zeitpunkt völlig gesund waren. Möglicherweise zeigt sich eine noch vorhandene Restsymptomatik systemischer Erkrankungen in einer länger anhaltenden Suppression der T_3 -Konzentration.

1.5.2. Mögliche Mechanismen der Veränderungen

Über die Pathogenese der Normabweichungen im Schilddrüsenhormonsystem bei Allgemeinerkrankungen ist noch wenig bekannt. Es gibt zwar eine Menge von Einzelbefunden, doch der Gesamtzusammenhang sowie die Ätiologie blieben bisher ungeklärt.

Veränderungen der Konzentration der Schilddrüsenhormone im Blut können auf verschiedenen Wegen zustandekommen: über eine Beeinflussung des Hormonmetabolismus in den peripheren Geweben oder des Hormontransports im Blut, über eine veränderte Sekretion der Schilddrüse oder eine gestörte Stimulation durch Hypothalamus und Hypophyse.

-
- (1) dies beschreiben nach Operationen W.A.Burr, R.S.Griffiths u.a.: Serum triiodothyronine and reverse-triiodothyronine concentrations after surgical operation. Lancet II(1975), S.1277 - 1279; beim akuten Nierenversagen D.Bodziony, F.Kokot, S.Czekalski: Thyroid function in patients with acute renal failure. Int.Urol. Nephrol. 13(1981), S.81 - 88; bei diabetischer Ketoazidose Ch.M. Alexander, E.M.Kaptein u.a.: Pattern of recovery of thyroid hormone indices ..., a.a.O.; R.Naeije, J.Golstein u.a.: A low T_3 -syndrome in diabetic ketoacidosis, a.a.O.
 - (2) E.M.Kaptein, D.A.Grieb u.a.: Thyroxine metabolism in the low thyroxine state of critical nonthyroidal illnesses. J.Clin. Endocrinol.Metab. 53(1981), S.764 - 771

1.5.2.1. Beeinflussung des Hormonmetabolismus

Die Tatsache, daß T_3 zu 80%, rT_3 gar zu über 95% aus der peripheren Monodejodination von Thyroxin entsteht, läßt bei Veränderungen der Konzentration dieser beiden Hormone daran denken, daß eine Beeinflussung des T_4 -Metabolismus eine Rolle spielen könnte. Kinetische Untersuchungen haben gezeigt, daß es bei extrathyreoidalen Krankheiten zu einer verminderten Produktion von T_3 (allerdings auch zu einer geringen Verminderung des T_3 -Abbaus) kommt, während die Produktion von rT_3 unverändert, der Abbau aber reduziert ist (1). Da die Dejodinationsprozesse wahrscheinlich enzymatischer Natur sind (2) und es sich sowohl bei der T_3 -Produktion als auch beim rT_3 -Abbau um 5'-Dejodinationsvorgänge handelt, ließen sich diese Normabweichungen nach Schimmel / Utiger (3) durch die Hemmung eines einzigen Enzyms erklären: Demnach käme es bei systemischen Erkrankungen zur Hemmung der 5'-Dejodinase mit der Folge einer Reduzierung sowohl der T_3 -Bildung aus T_4 als auch des rT_3 -Abbaus. Eine reduzierte T_4 -5'-dejodinierende Aktivität wurde in Leberhomogenaten von hungernden, diabetischen und urämischen Ratten schon nachgewiesen (4). Eventuell müssen aber auch verschiedene 5'-Dejodinasen angenommen werden; denn wie oben beschrieben, gehen erniedrigte T_3 -Konzentrationen durchaus nicht immer mit erhöhten rT_3 -Werten einher, so daß es scheint, daß die Konzentration beider Hormone unter bestimmten Umständen auch unabhängig voneinander reguliert werden kann.

-
- (1) I.J.Chopra: An assessment of daily production ..., a.a.O.; J.Faber, H.F.Thomsen u.a.: Kinetic studies of thyroxine, 3,5,3'-triiodothyronine, 3,3',5'-triiodothyronine, 3',5'-diiodothyronine, 3,3'-diiodothyronine, and 3'-monoiodothyronine in patients with liver cirrhosis. J.Clin.Endocrinol.Metab. 53(1981), S.978 - 984; S.Nomura, C.S.Pittman u.a.: Reduced peripheral conversion of thyroxine ..., a.a.O.
 - (2) I.J.Chopra: A study of extrathyroidal conversion ..., a.a.O.
 - (3) M.Schimmel, R.D.Utiger: Thyroidal and peripheral production of thyroid hormones ..., a.a.O.
 - (4) M.M.Kaplan, R.D.Utiger: Iodothyronine metabolism in rat liver homogenates. J.Clin.Invest. 61(1978), S.459 - 471; A.Balsam, S.H.Ingbar, F.Sexton: The influence of fasting, diabetes and several pharmacological agents on the pathways of thyroxine metabolism in rat liver. J.Clin.Invest. 62(1978), S.415 - 424

Die oben angeführten Studien über die Hormonkinetik bei Allgemeinerkrankungen zeigten, daß der T_4 -Abbau insgesamt nur wenig reduziert ist. Bei verminderter T_3 - und unveränderter rT_3 -Produktion muß T_4 also verstärkt über andere Abbauewege metabolisiert werden; dies konnte Chopra (1) auch nachweisen: Während bei Normalpersonen nur 16% des täglich metabolisierten T_4 nicht monodejodiert wurden, lag dieser Anteil bei Patienten mit Leberzirrhose bei 28%.

Als Ursache der Konversionsstörung werden immer wieder eine verminderte Nahrungsaufnahme oder intrazellulärer Nährstoffmangel diskutiert; diese Vermutungen stützen sich auf die beobachteten reziproken Veränderungen von T_3 und rT_3 beim Fasten und beim Diabetes mellitus (vgl. Tab. 1.2.). Es konnte nun gezeigt werden, daß nur völliger Nahrungsentzug zu einem Anstieg von rT_3 führt; dieser bleibt aus bei kohlenhydratfreier Ernährung mit 800 kcal/Tag, während T_3 unter beiden Umständen abfällt. Das Absinken von T_3 konnte aber durch eine 800 kcal-Diät, die 25% Kohlenhydrate enthielt, verhindert werden (2). Saunders u.a.(3) fanden eine direkte Korrelation der T_3 -Konzentration mit der Glukose-Utilisation. Auch bei Patienten mit Sepsis konnte das Verhalten von T_3 und rT_3 durch Variationen in der Ernährung beeinflußt werden: Es zeigte sich, daß T_3 bei kalorisch unzureichender Ernährung stärker verändert war, während rT_3 mehr von der Schwere des Krankheitsbildes abzuhängen schien (4). Im Augenblick läßt sich jedoch nicht beurteilen, ob eine reduzierte Nahrungsaufnahme oder Nährstoffverwertung bei allen Krankheiten, bei denen es zu Störungen im Schilddrüsensystem kommt, eine Rolle spielt und welcher Anteil der Veränderungen gegebenenfalls auf diese Faktoren zurückgeführt werden kann. Zum Teil könnten auch Erhöhungen der Kortisolkonzentration als Ursache in Frage kommen, da Glukokortikoide ebenfalls

-
- (1) I.J.Chopra: An assessment of daily production ..., a.a.O.
 - (2) S.W.Spaulding, I.J.Chopra u.a.: Effect of caloric restriction and dietary composition ..., a.a.O.
 - (3) J.Saunders, S.E.H.Hall, P.H.Sönksen: Thyroid hormones in insulin requiring diabetes ..., a.a.O.
 - (4) D.A.Richmand, M.E.Molitch, T.F.O'Donnell: Altered thyroid hormone levels in bacterial sepsis ..., a.a.O.

die Konversion von T_4 zu T_3 und rT_3 in der beschriebenen Weise verändern (1).

Ein weiterer Punkt, der zu einer Störung der T_3 -Produktion in den peripheren Geweben beitragen kann, ist eine verminderte Aufnahme von T_4 . Wird die Rattenleber in vivo mit Serum von Patienten mit extra-thyreoidalen Erkrankungen perfundiert (2) oder werden isolierte Leberzellen von Ratten mit solchen Seren inkubiert (3), ist die Aufnahme von T_4 reduziert. Ebenso nimmt die Leber hungernder Ratten bei Perfusion in vitro weniger T_4 aus dem Medium auf als normalerweise (4); in dieser letzten Untersuchung war zwar die absolute Menge von T_4 , die zu T_3 dejodiniert wurde, vermindert, der prozentuale Anteil am gesamten metabolisierten T_4 jedoch unverändert - im Gegensatz zu den oben beschriebenen Ergebnissen von Chopra bei Patienten mit Leberzirrhose.

1.5.2.2. Störung der Proteinbindung im Serum

Daß bei systemischen Erkrankungen die Konzentration an Trägerproteinen für die Schilddrüsenhormone im Serum vermindert ist, ist schon lange bekannt. Bei leichteren Erkrankungen ist TBPA und Albumin reduziert (5), während es bei Schwerkranken auch zu einer Verminderung

-
- (1) I.J.Chopra, D.E.Williams u.a.: Opposite effects of dexamethasone ..., a.a.O.
 - (2) W.M.Parbridge, M.F.Slag u.a.: Hepatic bioavailability of serum thyroid hormones in nonthyroidal illness. J.Clin.Endocrinol. Metab. 53(1981), S.913 - 916
 - (3) J.H.Oppenheimer, H.L.Schwartz u.a.: Evidence for a factor in the sera of patients with nonthyroidal disease which inhibits iodothyronine binding by solid matrices, serum proteins and rat hepatocytes. J.Clin.Endocrinol.Metab. 54(1982), S.757 - 766
 - (4) A.S.Jennings, D.C.Ferguson, R.D.Utiger: Regulation of the conversion of thyroxine to triiodothyronine in the perfused rat liver. J.Clin.Invest. 64(1979), S.1614 - 1623
 - (5) J.H.Oppenheimer, R.Squef u.a.: Binding of thyroxine by serum proteins evaluated by equilibrium dialysis and electrophoretic techniques. Alterations in nonthyroidal illness. J.Clin.Invest. 42(1963), S.1769 - 1782

von TBG kommt (1). Solche Veränderungen führen zu einer Abnahme der Gesamthormonkonzentration im Blut und zu einer Erhöhung der dialysierbaren Fraktion.

Erhöhungen der freien Fraktion der Schilddrüsenhormone wurden jedoch auch bei Patienten mit normaler TBG-Konzentration festgestellt (2); aufgrund der geringen Transportkapazität von TBPA und Albumin lassen sich die oft ausgeprägten Steigerungen auch nicht durch die Verminderung dieser Proteine erklären (3). Immer wieder wurde deshalb die Anwesenheit von Substanzen im Serum von Kranken postuliert, die mit der Bindung der Schilddrüsenhormone an ihre Trägerproteine interferieren.

In jüngster Zeit konnten zwei Arbeitsgruppen einen solchen Hemmfaktor bei extrathyreoidalen Erkrankungen nachweisen. Chopra u.a.(4) fanden bei hospitalisierten Patienten in 20% eine nichtdialysierbare, hitzelabile, mit der IgM-Fraktion assoziierte inhibitorische Aktivität, die die Bindung von T_3 und T_4 in ähnlicher Weise beeinflusste. Oppenheimer u.a.(5), die methodisch anders vorgehen, wiesen bei 74% ihrer Patienten einen Hemmfaktor nach, der ebenfalls nicht dialysierbar, jedoch nicht IgM-assoziiert war und der die Bindung von T_4 etwas stärker als die von T_3 hemmte (6); aufgrund ihrer Berechnungen nehmen die Autoren an, daß im Mittel 64% der Reduktion der Proteinbindung auf die Wirkung dieses Inhibitors zurückzuführen sind. Unklar bleibt, ob die zum Teil abweichenden Ergebnisse der beiden Arbeitsgruppen auf unterschiedlichen Nachweismethoden beruhen oder ob es sich um zwei verschiedene Hemmsubstanzen handelt.

(1) D.Bellabarba, M.Inada u.a.: Thyroxine transport and turnover in major nonthyroidal illness. J.Clin.Endocrinol.Metab. 28(1968), S.1023 - 1030

(2) I.J.Chopra, D.H.Solomon u.a.: Misleadingly low free thyroxine index ..., a.a.O.

(3) a.a.O.

(4) I.J.Chopra, G.N.Chua Teco u.a.: In search of an inhibitor of thyroid hormone binding to serum proteins in nonthyroidal illnesses. J.Clin.Endocrinol.Metab. 49(1979), S.63 - 69

(5) J.H.Oppenheimer, H.L.Schwartz u.a.: Evidence for a factor ..., a.a.O.

(6) dies könnte die Beobachtung erklären, daß die Erhöhung der dialysierbaren Fraktion für T_4 ausgeprägter ist als für T_3 ; vgl.1.5.1.

Die Eigenschaften dieses Faktors könnten auch die häufig beschriebene Diskrepanz zwischen FT_4 -Index und den durch Gleichgewichtsdialyse bestimmten FT_4 -Konzentrationen erklären. Nach Chopra u.a.(1) fällt der Inhibitor in saurem Milieu (pH 4.5) aus; da auch die T_3 -uptake-Messungen üblicherweise in diesem pH-Bereich durchgeführt werden, könnte es zu einer Inaktivierung des Hemmfaktors kommen und die Störung der Proteinbindung dadurch rückgängig gemacht werden. Ergebnis wären falsch niedrige FT_4 I-Werte. Möglicherweise ließen sich auch die Diskrepanzen zwischen anderen Bestimmungsmethoden von FT_4 (z.B. den FT_4 -RIAs) und der Gleichgewichtsdialyse durch unterschiedliche Effektivität des Hemmfaktors unter verschiedenen Reaktionsbedingungen erklären, wenn mehr über seine Eigenschaften bekannt wäre.

1.5.2.3. Veränderung der Schilddrüsensekretion

Im allgemeinen wird davon ausgegangen, daß eine direkte Hemmung der Schilddrüsensekretion nicht als Ursache für die bei systemischen Erkrankungen gefundenen niedrigen Hormonkonzentrationen in Frage kommt. Darauf deuten zum einen die reziproken Veränderungen von T_3 und rT_3 hin, da eine veränderte Sekretion der Schilddrüse zu gleichsinnigen Veränderungen der beiden Hormone führt. Vagenakis u.a.(2) konnten zeigen, daß der Abfall der T_3 -Konzentration beim Fasten auch unter suppressiven Dosen von T_4 , d.h. unter Ausschaltung der Schilddrüse, auftritt. Schließlich wurde im Hungerzustand eine unveränderte Sekretion von T_4 (3), bei Patienten mit Leberzirrhose (4) oder Barbi-

(1) I.J.Chopra, G.N.Chua Teco u.a.: In search of an inhibitor ..., a.a.O.

(2) A.G.Vagenakis, A.Burger u.a.: Diversion of peripheral thyroxine metabolism from activating to inactivating pathways during complete fasting. J.Clin.Endocrinol.Metab. 41(1975), S.191 - 194

(3) G.I.Portnay, J.T.O'Brian u.a.: The effect of starvation on the concentration and binding of thyroxine and triiodothyronine in serum and on the response to TRH. J.Clin.Endocrinol.Metab. 39(1974), S.191 - 194

(4) I.J.Chopra, D.H.Solomon u.a.: Alterations in circulating thyroid hormones and thyrotropin in hepatic cirrhosis: evidence for euthyroidism despite subnormal serum triiodothyronine. J.Clin.Endocrinol.Metab. 39(1974), S.501 - 511

turaintoxikation (1) im Stadium erniedrigter T_3 -Konzentrationen eine normale T_3 -Sekretion nach Gabe von TRH nachgewiesen.

1.5.2.4. Hypothalamisch-hypophysäre Hemmung

Es ist offensichtlich, daß die Hypophyse bei extrathyreoidalen Erkrankungen nicht in normaler Weise reagiert: Während bei primärer Hypothyreose schon sehr geringe Konzentrationsabnahmen von T_3 und T_4 zu ausgeprägten Steigerungen der TSH-Konzentration führen, kommt es hier trotz oft stark erniedrigtem T_3 (bei Intensivpatienten auch erniedrigtem T_4) zu gar keiner oder einer sehr geringen TSH-Antwort. Zur Erklärung dieses Phänomens wurden mehrere Möglichkeiten diskutiert:

1. Die erhöhten rT_3 -Konzentrationen unterdrücken die kompensatorische Steigerung der TSH-Sekretion.
Inzwischen konnte aber gezeigt werden, daß rT_3 keinen suppressiven Effekt auf die Hypophyse hat (2).
2. Die TSH-Sekretion wird hauptsächlich über die T_4 -, nicht über die T_3 -Konzentration reguliert; da vor allem T_3 niedrige Werte zeigt, verändert sich die TSH-Sekretion nicht.

Diese These wird gestützt durch die Ergebnisse von Kaplan (3), der in der Leber hungernder Ratten eine Verminderung der Konversion von T_4 zu T_3 um 50%, in der Hypophyse dagegen um nur 15% nachwies. Es ist also möglich, daß die intrahypophysären T_3 -Konzentrationen höher liegen als die im Blut gemessenen Werte vermuten lassen; dennoch bleibt ein Konversionsdefizit. Auch ist bei Annahme einer Regulation der TSH-Sekretion über die T_4 -Konzentration zu bedenken, daß bei Patienten mit niedrigen T_4 - und

-
- (1) R.Naeije, J.Golstein u.a.: Thyrotropin, prolactin and growth hormone responses to TRH ..., a.a.O.
 - (2) H.Meinhold, K.W.Wenzel: Reverse T_3 : radioimmunological measurement in different thyroid states ..., a.a.O.; P.Nicod, A.Burger u.a.: The failure of physiologic doses ..., a.a.O.
 - (3) M.M.Kaplan: Thyroxine 5'-monodeiodination in rat anterior pituitary homogenates. Endocrinology 106(1980), S.567-576

FT₄-Konzentrationen ebenfalls normale TSH-Werte gefunden wurden (vgl. Tab. 1.2.).

Gegen eine relative Unabhängigkeit der TSH-Sekretion von den T₃-Konzentrationen im Blut spricht schließlich die erhaltene Ansprechbarkeit der Hypophyse auf Änderungen der T₃-Konzentration, die bei fastenden Patienten nachgewiesen werden konnte (vgl. 3.).

3. Es kommt zu einer hypothalamisch-hypophysären Sollwertverstellung, entweder durch direkte Beeinflussung der Hypophyse oder durch verminderte TRH-Sekretion.

Für diese Möglichkeit sprechen die Ergebnisse von Gardner u.a.(1): 3-tägiges Fasten von Versuchspersonen führte zu einem Absinken der T₃-Konzentration; auch TSH zeigte eine fallende Tendenz. Wurde T₃ durch exogene Zufuhr auf dem Ausgangsniveau gehalten, sank TSH stärker ab, die TSH-Antwort auf TRH war vermindert; "normale" T₃-Konzentrationen führten also zu einer Hemmung der TSH-Sekretion. Wurde T₃ dagegen durch zusätzliche Jodidgabe stärker supprimiert als durch Nahrungsentzug allein, war die TSH-Antwort auf TRH gesteigert. Die Hypophyse reagierte also auch im Hungerzustand auf Änderungen der T₃-Konzentration, aber auf erniedrigtem Niveau.

Ebenso konnten Ventz u.a.(2) bei Patienten unter völligem Kalorienentzug, die täglich 50 µg T₃ erhielten, nach 7 Tagen eine signifikante Reduktion sowohl der basalen als auch der TRH-stimulierten TSH-Konzentration nachweisen, während alleiniges Fasten nur zu einer geringfügigen Abnahme beider Parameter führte.

Ob die Veränderungen im Schilddrüsensystem bei extrathyreoidalen Erkrankungen aber im Sinne einer sekundären Hypothyreose gedeutet werden können, scheint fraglich. Dagegen sprechen die oben angeführten Befunde, die eine Veränderung der Schilddrüsen-Sekretion als Ursache der beobachteten Normabweichungen unwahrscheinlich machen. Auch die

-
- (1) D.F.Gardner, M.M.Kaplan u.a.: Effect of triiodothyronine replacement on the metabolic and pituitary responses to starvation. N.Engl.J.Med. 300(1979), S.579 - 584
 - (2) M.Ventz, W.Meng u.a.: Das Verhalten des Thyreotropin-Releasing-Hormon- (TRH-)Tests unter Nulldiät mit und ohne Trijodthyronin. Z.Ges.Inn.Med. 37(1982), S.564 - 567

Tatsache, daß in manchen Untersuchungen bei Patienten mit erniedrigten Hormonkonzentrationen TSH-Werte gefunden wurden, die - wenn auch nur geringfügig - höher lagen als die gesunder Vergleichspersonen, spricht gegen die Annahme eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen hypothalamisch-hypophysärer Hemmung und Verminderung der Hormonkonzentrationen im Blut. Es scheint eher so zu sein, daß es primär durch periphere Mechanismen zum Absinken der T_3 - und T_4 -Konzentration kommt, was aufgrund zentraler Hemmung dann nicht oder nur unzureichend kompensiert wird. Kaptein u.a.(1) fanden allerdings bei Patienten einer Intensivstation T_4 -Produktionsraten, die im unteren Normbereich lagen und im Mittel gegenüber einer Vergleichsgruppe erniedrigt waren; sie schreiben dies einer leichten hypophysären Hemmung zu, die durch die erhöhten Kortisolspiegel der Patienten bedingt sein könnte. Dennoch dürfte der Großteil der Veränderungen auf anderen Mechanismen beruhen, so daß die von Heinen u.a.(2) benutzte Bezeichnung "sekundäre Hypothyreose" wohl eher deskriptiv als ätiologisch zu verstehen ist.

Aus dem Gesagten wird deutlich, daß sich die Veränderungen des Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsensystems bei extrathyreoidalen Krankheiten wohl nicht alle durch einen gemeinsamen Grundvorgang erklären lassen; vielmehr tragen Störungen des peripheren Hormonmetabolismus, veränderte Bindungsverhältnisse im Blut und zentrale Hemmung jeweils einen Teil dazu bei. In welchem Ausmaß die beschriebenen Mechanismen bei verschiedenen Erkrankungen wirksam sind, ist schwer zu sagen. Man könnte folgende Hypothese aufstellen: Da es bei leichteren Krankheiten nur zu Veränderungen von T_3 und rT_3 bei unveränderter T_4 -Konzentration kommt, macht sich hier vor allem die Konversionsstörung bemerkbar. Mit zunehmendem Schweregrad der Krankheit gewinnt auch die Veränderung der Bindungsverhältnisse im Blut an Gewicht, was

(1) E.M.Kaptein, D.A.Grieb u.a.: Thyroxine metabolism in the low thyroxine state ..., a.a.O.

(2) E.Heinen, J.Herrmann u.a.: Sekundäre Hypothyreose und ihre Beziehung zur Prognose ..., a.a.O.

sich in einer zusätzlichen Reduktion der T_4 -Konzentration zeigt. Die hypothalamisch-hypophysäre Sollwertverstellung muß ebenfalls zunehmen, da in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung immer stärker erniedrigte Hormonkonzentrationen jeweils als "normal" erkannt werden, so daß es nicht zu einer Steigerung der TSH-Ausschüttung kommt.

1.5.3. Die Stoffwechselsituation bei extrathyreoidalen Erkrankungen

Es stellt sich nun die Frage, ob die weitreichenden Veränderungen der Schilddrüsenparameter auch metabolische Konsequenzen haben, d.h. ob die Patienten eine hypothyreote Stoffwechsellage aufweisen.

In diesem Zusammenhang ist es von Interesse, daß bei Patienten, die aufgrund chronischer Krankheiten verstorben waren, nicht nur im Blut, sondern auch im Gewebe stark verminderte T_3 -Konzentrationen gefunden wurden (1). Es gibt weiter Hinweise darauf, daß die Hormonaufnahme der Leber bei systemischen Erkrankungen gestört ist: Die Leber hungriger Ratten nimmt in vitro weniger T_4 aus dem Perfusionsmedium auf als normalerweise (2). In einer Untersuchung, in der die Rattenleber in vivo mit Serum von Patienten mit intensivmedizinisch zu behandelnden Krankheiten durchströmt wurde, war die Aufnahme von T_3 und T_4 proportional zur Gesamtkonzentration der beiden Hormone reduziert (3); die prozentuale Erhöhung der freien Hormonfraktionen spiegelte sich nicht im Hormontransport in die Leber wider. In dieselbe Richtung deuten die Befunde von Kaptein u.a.(4): Trotz Störung der Proteinbindung im Intravasalraum war das Verschwinden von markiertem T_4 aus der Blutbahn nicht beschleunigt (wie z.B. bei Patienten mit

(1) S.Reichlin, J.Bollinger u.a.: Tissue thyroid hormone concentration of rat and man determined by radioimmunoassay: biologic significance. Mt.Sinai J.Med. 40(1973), S.502 - 510

(2) A.S.Jennings, D.C.Ferguson u.a.: Regulation of the conversion of thyroxine ..., a.a.O.

(3) W.M.Parbridge, M.F.Slag u.a.: Hepatic bioavailability of serum thyroid hormones ..., a.a.O.

(4) E.M.Kaptein, D.A.Grieb u.a.: Thyroxine metabolism in the low thyroxine state ..., a.a.O.

TBG-Mangel), was auf eine zusätzliche Störung der extravaskulären T_4 -Bindung schließen läßt.

Eine mögliche Erklärung dieser Phänomene bietet die Untersuchung von Oppenheimer u.a.(1), in der ein Inhibitor der Proteinbindung der Schilddrüsenhormone im Serum nachgewiesen wurde (vgl. 1.5.2.2.). Diese Substanz hemmte auch die Bindung von T_4 an Kohle und das in den T_3 -uptake-Messungen verwendete Harz; in etwa gleichem Ausmaß war die Akkumulation von T_4 in isolierten Hepatozyten von Ratten reduziert, weshalb die Autoren die beobachtete Störung der T_4 -Aufnahme auf die Wirkung dieses Hemmfaktors zurückführen.

Die Konsequenz aus diesen Ergebnissen ist, daß bei Patienten mit extrathyreoidalen Erkrankungen Messungen der freien Hormonkonzentrationen mittels Gleichgewichtsdialyse die Hormonmenge, die für den Transport in die Leber zur Verfügung steht, überschätzen und daß deshalb aus normalen oder gar erhöhten FT_4 -Werten nicht auf normale Bioverfügbarkeit geschlossen werden kann. Dies könnte auch die bei hungernden Ratten beobachtete partielle Resistenz der peripheren Gewebe gegen die Wirkung von T_3 erklären: Durch exogene Zufuhr auf dem Ausgangsniveau gehaltene T_3 -Konzentrationen führen hier zu einer nur inkompletten Wiederherstellung des Grundumsatzes; erst supranormale T_3 -Konzentrationen bewirken eine völlige "Normalisierung" (2).

Immer wieder wurde angenommen, daß die Verminderung der Hormonkonzentrationen im Sinne eines Schutz- oder Sparmechanismus gedeutet werden kann, der entweder Grundumsatz und damit O_2 - und Nährstoffverbrauch senken oder krankheitsbedingte katabole Prozesse begrenzen soll. So deuteten Vagenakis u.a.(3) die beim Hungern auftretenden Veränderungen als Umlenkung der T_4 -Konversion weg von der Produktion aktiver hin zur Produktion inaktiver Metaboliten. Eine solche Sicht-

-
- (1) J.H.Oppenheimer, H.L.Schwartz u.a.: Evidence for a factor ..., a.a.O.
 - (2) C.Wimpfheimer, E.Saville u.a.: Starvation-induced decreased sensitivity of resting metabolic rate to triiodothyronine. Science 205(1979), S.1272 - 1273
 - (3) A.G.Vagenakis, A.Burger u.a.: Diversion of peripheral thyroxine metabolism ..., a.a.O.

weise setzt jedoch voraus, daß es überhaupt zu Veränderungen des Stoffwechsels kommt.

Es konnte nun gezeigt werden, daß dies beim Nahrungsentzug durchaus der Fall ist und in Zusammenhang mit Veränderungen der T_3 -Konzentration steht. Die normalerweise beim Fasten auftretende Reduktion des Grundumsatzes konnte durch Gabe physiologischer Dosen von T_3 verhindert werden (1), Aufrechterhaltung der Ausgangswerte von T_3 durch exogene Zufuhr führte zu verstärkter Ausscheidung von Harnstoff (2) und 3-Methylhistidin, einem Indikator für den Grad des Muskelabbaus (3). Es scheint also, daß die Verminderung von T_3 beim Fasten zur Begrenzung des Katabolismus beiträgt.

Ob dies auch bei extrathyreoidalen Krankheiten der Fall ist, ist weniger eindeutig. Spector u.a.(4) untersuchten bei Patienten mit chronischem Nierenversagen, die im Mittel erniedrigte T_3 - und T_4 -Konzentrationen aufwiesen, die Hormonaktivität im Gewebe anhand von Grundumsatz, systolischem Zeitintervall, Serumcholesterin, Reflexverhalten und Aktivitätsbestimmungen der CPK. Sie fanden keinen Hinweis auf eine hypothyreote Funktionslage, weder bei Patienten mit normalen noch bei solchen mit niedrigen T_3 -Konzentrationen. CPK und Serumcholesterin waren sogar niedriger bei Patienten mit subnormalen T_3 -Werten, was gegen die Annahme eines Mangels an Hormonwirkung spricht. Auch Chopra u.a.(5) fanden bei Patienten mit Leberzirrhose und erniedrigten Hormonkonzentrationen keinen Hinweis auf eine hypothyreote Stoffwechsellaage.

-
- (1) D.Mince, C.S.Pittman: Tissue hypothyroidism due to reduced triiodothyronine (T_3) production in fasting subjects. Clin.Res. 27(1979), S.777 A
 - (2) D.F.Gardner, M.M.Kaplan u.a.: Effect of triiodothyronine replacement ..., a.a.O.
 - (3) K.D.Burman, L.Wartofsky u.a.: The effect of T_3 and reverse T_3 administration on muscle protein catabolism during fasting as measured by 3-methylhistidine excretion. Metabolism 28(1979), S.805 - 813
 - (4) D.A.Spector, P.J.Davis u.a.: Thyroid function and metabolic state in chronic renal failure. Ann.Intern.Med. 85(1976), S.724 - 730
 - (5) I.J.Chopra, D.H.Solomon u.a.: Alterations in circulating thyroid hormones ..., a.a.O.

Die Befunde bei fastenden Versuchspersonen konnten also bei Patienten mit chronischen Krankheiten nicht reproduziert werden, wobei sicher die Untersuchungsbedingungen hier weniger günstig sind. Auch im klinischen Bild wurde bei solchen Patienten im allgemeinen kein Hinweis auf das Vorliegen einer Hypothyreose gefunden, obwohl die Beurteilung natürlich durch die Symptomatik der Grundkrankheit erschwert wird. Dies trifft noch mehr für akute Krankheiten mit stärker ausgeprägter Allgemeinsymptomatik zu. Meines Wissens gibt es keine detaillierten Untersuchungen zur Schilddrüsen-Stoffwechselsituation bei Schwerkranken, bei denen die Veränderungen der Hormonparameter ja meist noch ausgeprägter sind, so daß über die Funktionslage dieser Patienten im Augenblick keine Aussage gemacht werden kann.

1.6. Therapie und Schilddrüsenfunktion

Will man eventuell auftretende Veränderungen der Schilddrüsenparameter im Verlauf schwerer exogener Intoxikationen richtig deuten, ist es notwendig, den möglichen Einfluß von Therapieverfahren und Medikation zu berücksichtigen. Hier soll auf die Wirkungen der forcierten Diurese, der extrakorporalen Hämodialyse und der Hämo-perfusion sowie von Heparin, Dopamin und Glukokortikoiden eingegangen werden, die im Rahmen der Therapie akuter Vergiftungen mit Schlafmitteln und Psychopharmaka häufig angewandt werden.

1.6.1. Forcierte Diurese

Untersuchungen zu der Frage, ob eine forcierte Diurese Auswirkungen auf die Plasmakonzentrationen der Schilddrüsenhormone hat, waren in der zugänglichen Literatur nicht zu finden. Chan und Landon (1), die die tägliche renale Ausscheidung von Thyroxin gemessen haben, gehen

(1) V.Chan, J.Landon: Urinary thyroxine excretion as index of thyroid function. Lancet I(1972), S.4-6

davon aus, daß T_4 tubulär weder resorbiert noch sezerniert wird. Da die Menge an filtriertem Primärharn aber ziemlich konstant ist und die Zunahme der Urinmenge bei der forcierten Diurese wohl vor allem durch eine Verminderung tubulärer Resorptionsprozesse bedingt ist, ist zu vermuten, daß es durch diese therapeutische Maßnahme nicht zu stärker ausgeprägten renalen Verlusten an Schilddrüsenhormonen kommt.

1.6.2. Extrakorporale Hämodialyse

Es wurde immer wieder vermutet, daß die bei chronisch niereninsuffizienten Patienten festgestellten niedrigen T_3 - und T_4 -Konzentrationen im Blut (vgl. Tab. 1.2.) auf Hormonverluste während der extrakorporalen Hämodialyse zurückzuführen seien. Einige Untersuchungen der letzten Jahre versuchten, den Verlust an Schilddrüsenhormonen während einer Hämodialyse quantitativ zu erfassen (1). Wenn die Ergebnisse, was die absolute Menge dialysierten Hormons angeht, auch nicht völlig übereinstimmen, sind die Autoren dennoch einhellig der Meinung, daß ein durch Hämodialysen bedingtes Hormondefizit praktisch ausgeschlossen ist, da die gemessenen Verluste stets unter der physiologischen renalen Hormonausscheidung lagen.

1.6.3. Hämoperfusion

Der Frage, ob Hämoperfusionen zu einer relevanten Elimination von Schilddrüsenhormonen führen, wurde bisher vor allem unter dem Aspekt der Therapie thyreotoxischer Krisen nachgegangen. Die physikochemischen Eigenschaften der Schilddrüsenhormone (hohe Proteinbindung und großes Verteilungsvolumen) schaffen zwar schlechte Bedingungen für

(1) H.-K.Beyer, P.Schuster, H.Pressler: Bestimmung der Schilddrüsenhormonkonzentration im Dialysat und Ermittlung des Schilddrüsenhormonverlustes während einer Hämodialyse. Nuklearmed. 19(1980), S.288 - 293; dies.: Bestimmung des Schilddrüsenhormonverlustes während einer Hämodialyse durch Anwendung eines Hormontracers im in-vitro-Versuch. Nuklearmed. 19(1980), S.294 - 298; W.Waters, M.Bulla u.a.: Thyroid hormone concentration in dialysate during hemodialysis in children. Nuklearmed. 20(1981), S.272 - 273

eine Elimination durch Adsorbenzien (1); dennoch konnte diesbezüglich die Wirksamkeit von Aktivkohle und von XAD-4-Harz in vitro und in vivo nachgewiesen werden.

Segerer u.a.(2) untersuchten in vitro die Adsorption von T_3 und T_4 an Aktivkohle; sie fanden, daß nach 4-stündiger Hämoperfusion 62% des zugefügten T_4 und 86% des zugefügten T_3 aus dem Blut entfernt waren. Auch Herrmann (3) überprüfte an einem in-vitro-Modell die Elimination von T_3 und T_4 im Verlauf einer 4-stündigen Hämoperfusion über beschichtete Aktivkohle; während dieser Zeit nahm die Serumkonzentration von T_3 um 70%, die von T_4 um 33% ab. Die Gesamtclearance betrug für T_3 1446 ml/4h und für T_4 532 ml/4h. Die Effektivität der Hämoperfusion war während der ersten Stunde am größten und nahm danach stark ab.

Burman u.a.(4) untersuchten das Verhalten von T_3 , T_4 und FT_4 bei Hunden, die durch exogene Zufuhr von Schilddrüsenhormonen in einen thyreotoxischen Zustand gebracht worden waren, während einer 2-stündigen Hämoperfusion über das Kunstharz XAD-4. Die Serumkonzentration von T_3 hatte nach 2 Stunden um 39%, die von T_4 um 35% und die von FT_4 um 46% abgenommen; es wurde errechnet, daß die Clearance für den gesamten Zeitraum für T_3 8000 ml und für T_4 5600 ml betrug.

Der Effekt von Hämoperfusionen auf die Plasmakonzentrationen der Schilddrüsenhormone wurde inzwischen auch an Patienten mit thyreotoxischen Krisen untersucht; eine Übersicht über die Ergebnisse ist Tab. 1.3. zu entnehmen.

-
- (1) R.Jäger, K.F.Kopp u.a.: Klinische Erfahrungen mit der kombinierten Hämoperfusions-Hämodialyse-Behandlung. Speziell: Hämoperfusion bei hyperthyreoten Krisen. 4.Arbeitstagung über Hämoperfusion, Berlin, 9.6.1978, S.116-124 (Braun-Fraba-GmbH, Melsungen)
 - (2) W.Segerer, G.Gröschel u.a.: Aktivkohle-Hämoperfusion in der Behandlung der thyreotoxischen Krise. In: L.Demling, O.Bartels (Hrsg.): Entgiftung mit Hämoperfusion. Arbeitstagung über Hämoperfusion, Erlangen, 15.5.1976, S.140-149
 - (3) J.Herrmann: Neuere Aspekte in der Therapie der thyreotoxischen Krise. Dtsch.Med.Wschr. 103(1978), S.166-174
 - (4) K.D.Burman, H.C.Yeager u.a.: Resin hemoperfusion: a method of removing circulating thyroid hormones. J.Clin.Endocrinol.Metab. 42(1976), S.70-78

Tab. 1.3.: Der Effekt von Hämo-perfusionen auf die Schilddrüsenhormon-Konzentration im Blut bei Patienten mit thyreotoxischen Krisen

Autor	Anzahl der Pat.	Dauer der Hämo-perfusion	Adsorbens	Hormonkonzentration am Ende der Hämo-perfusion im Vergleich zum Ausgangswert		klinische Besserung
				T ₃	T ₄	
49	3	1) 4h	Aktivkohle	-50%	-44%	ja
		2) 4h	Aktivkohle	-15%	-20%	nein
		3) 4h	Aktivkohle	?	-50%	ja
58	2	1) 4h + 8h	Aktivkohle	?	-19%	zuerst ja, später erneut Verschlechterung
		2) 6h + 2h	XAD-4	?	-40%	-"-
123	2	1) 2 x 4h	Aktivkohle	-69%	-41%	ja
		2) 2 x 4h	Aktivkohle	-28%	-40%	(nicht beschrieben)

Die Anzahl der mit Hämo-perfusionen behandelten thyreotoxischen Patienten, über die in der Literatur berichtet wird, ist bisher nicht groß. Es wird zwar in allen Fällen über eine Abnahme der Plasmakonzentration von T_4 und - soweit gemessen - von T_3 berichtet; die Auswirkungen auf die klinische Symptomatik waren jedoch nicht in gleicher Weise eindeutig. Dennoch betonen alle 3 Arbeitsgruppen, daß Hämo-perfusionen bei Patienten mit thyreotoxischen Krisen zu einer Elimination von Schilddrüsenhormonen in klinisch relevanten Mengen führen. Herrmann u.a.(1) sowie Jäger u.a.(2) halten die mehrmalige, kurzfristige Hämo-perfusion - in Kombination mit der üblichen thyreostatischen und symptomatischen Therapie - für eine geeignete Methode zur Behandlung schwerer thyreotoxischer Krisen.

Da die Adsorption an Aktivkohle oder XAD-4 abhängig ist von der Stärke der Proteinbindung und die Bindungskapazität für Schilddrüsenhormone im Plasma bei thyreotoxischen Zuständen vermindert ist (3), ist anzunehmen, daß der Effekt von Hämo-perfusionen bei gesunden euthyreoten Personen weniger ausgeprägt ist. Ob bei schwerkranken Patienten mit ihren häufig erniedrigten Hormonkonzentrationen eine nennenswerte Elimination von T_3 und T_4 durch Hämo-perfusionen stattfindet, ist nicht bekannt.

1.6.4. Heparin

Der Einfluß von Heparin auf die Schilddrüsenparameter wurde zuerst bei Patienten während der Hämodialyse untersucht, später auch bei wegen Herzinfarkts oder Thrombosen heparinisierten Patienten und bei freiwilligen Versuchspersonen. Es zeigte sich, daß Heparin in üblicher therapeutischer Dosierung zu einer geringen, aber konstant vor-

(1) J.Herrmann, K.H.Rudorff u.a.: Charcoal hemoperfusion in thyroid storm. Lancet I(1977), S.248

(2) R.Jäger, K.F.Kopp u.a.: Klinische Erfahrungen mit der kombinierten Hämo-perfusion-Hämodialyse-Behandlung ..., a.a.O.

(3) J.Herrmann, K.H.Rudorff u.a.: Charcoal hemoperfusion in thyroid storm. A.a.O.

handenen Erhöhung der Gesamt- T_4 -Konzentration führt, die von verschiedenen Autoren mit 19% (1), 30% (2) und 35% (3) des Ausgangswerts angegeben wird. Gleichzeitig kommt es zu einer ausgeprägten Steigerung der dialysierbaren Fraktion; die FT_4 -Konzentration steigt infolgedessen etwa auf das 3fache des Ausgangswerts an (4). Saaed-Uz-Zafar u.a.(5) fanden sogar eine Zunahme von FT_4 um durchschnittlich 417%. Parallel zu FT_4 steigt auch FT_3 an (6).

Nach Gabe von Heparin als i.v.-Bolus zeigen sich diese Wirkungen schon nach 10 - 15 Minuten, nach einer Stunde sind die Veränderungen bereits weitgehend wieder abgeklungen (7). Unter Heparin-Dauerinfusion ist der Effekt weniger ausgeprägt und protrahierter, doch ebenfalls vorübergehender Natur: Trotz weiterlaufender Infusion sind nach 12 Stunden die Hormonkonzentrationen wieder normalisiert (8).

Da man auch bei athyreoten Personen unter T_4 -Substitutionstherapie ein solches Verhalten findet (9), ist der Effekt offensichtlich unabhängig von der Schilddrüse. Als Ursache für die Erhöhung der freien Hormonfraktion wird eine Störung der Proteinbindung im Blut ange-

-
- (1) M. Saaed-Uz-Zafar, J.M.Miller u.a.: Observations on the effect of heparin on free and total thyroxine. J.Clin.Endocrinol.Metab. 32(1971), S.633 - 640
 - (2) J.M.Hershman, C.M.Jones, A.L.Bailey: Reciprocal changes in serum thyrotropin and free thyroxine produced by heparin. J.Clin.Endocrinol.Metab. 34(1972), S.574 - 579
 - (3) D.L.Schatz, R.H.Sheppard u.a.: Influence of heparin on serum free thyroxine. J.Clin.Endocrinol.Metab. 29(1969), S.1015 - 1022
 - (4) a.a.O.; J.M.Hershman, C.M.Jones, A.L.Bailey: Reciprocal changes in serum thyrotropin and free thyroxine ..., a.a.O.
 - (5) M.Saaed-Uz-Zafar, J.M.Miller u.a.: Observations on the effect of heparin ..., a.a.O.
 - (6) J.M.Hershman, C.M.Jones, A.L.Bailey: Reciprocal changes in serum thyrotropin and free thyroxine ..., a.a.O.
 - (7) D.L.Schatz, R.H.Sheppard u.a.: Influence of heparin on serum free thyroxine. A.a.O.; M.Saaed-Uz-Zafar, J.M.Miller u.a.: Observations on the effect of heparin ..., a.a.O.
 - (8) D.L.Schatz, R.H.Sheppard u.a.: Influence of heparin on serum free thyroxine. A.a.O.
 - (9) M.Saaed-Uz-Zafar, J.M.Miller u.a.: Observations on the effect of heparin ..., a.a.O.

nommen, möglicherweise indirekt durch eine unter Heparintherapie in vivo produzierte Substanz, da der Effekt in vitro nicht nachweisbar ist (1). Schwartz u.a.(2) konnten zeigen, daß trotz reduzierter Proteinbindung keine Verschiebung von T_4 in den Intrazellulärraum stattfindet - wie etwa nach Gabe von Phenytoin -, was auf eine zusätzliche Störung der Proteinbindung im Gewebe hindeutet; ein solcher Effekt könnte den vorübergehenden Anstieg der Gesamt- T_4 -Konzentration durch Ausstrom von T_4 aus den Geweben erklären. Interessant ist die Analogie zu den Veränderungen, die man bei Patienten mit extrathyreoidalen Krankheiten findet (vgl. 1.5.3.).

Unter Heparin-Therapie fällt TSH deutlich ab (3). Thomson u.a.(4) fanden nach 24-stündiger Heparin-Infusion eine Suppression der TSH-Antwort im TRH-Test, die nach 7 Tagen trotz weiterlaufender Infusion nicht mehr nachweisbar war. Auch dieser Effekt ist also nur vorübergehend; unklar ist, ob er der FT_4 -Erhöhung oder einer direkten zentralen Hemmwirkung von Heparin zuzuschreiben ist.

1.6.5. Dopamin

Dopamin beeinflußt die Sekretion verschiedener hypophysärer Hormone; unter anderem wird die TSH-Sekretion und die TSH-Antwort im TRH-Test gehemmt. Besses u.a.(5) fanden schon nach einstündiger Infusion von Dopamin (2.6 - 7.3 $\mu\text{g/kg}\cdot\text{min}$) eine signifikante Verminderung des ba-

-
- (1) J.M.Hershtman, C.M.Jones, A.L.Bailey: Reciprocal changes in serum thyrotropin and free thyroxine ..., a.a.O.; D.L.Schatz, R.H.Sheppard u.a.: Influence of heparin on serum free thyroxine. A.a.O.
 - (2) H.L.Schwartz, A.R.Schadlow u.a.: Heparin administration appears to decrease cellular binding of thyroxine. J.Clin.Endocrinol. Metab. 36(1973), S.598 - 600
 - (3) J.M.Hershtman, C.M.Jones, A.L.Bailey: Reciprocal changes in serum thyrotropin and free thyroxine ..., a.a.O.
 - (4) J.E.Thomson, S.G.Baird u.a.: The effect of intravenous heparin infusions on the thyroid stimulating hormone response to thyrotropin releasing hormone. Br.J.Clin.Pharmac. 6(1978), S.239 - 242
 - (5) G.S.Besses, G.N.Burrow u.a.: Dopamine infusion acutely inhibits the TSH and prolactin response to TRH. J.Clin.Endocrinol.Metab. 41(1975), S.985 - 988

salen und TRH-stimulierten TSH. Kaptein u.a.(1) konnten zeigen, daß diese Suppression unter längerdauernder Medikation anhält: TSH fiel bei gesunden Versuchspersonen während der ersten 12 Stunden einer Dopamin-Infusion ($5.0 - 7.5 \mu\text{g/kg}\cdot\text{min}$) um 44% des Ausgangswerts und blieb über die gesamte Infusionsdauer von 48 Stunden niedrig. Nach Beendigung der Infusion kam es über einen Zeitraum von 36 Stunden zu einem Rebound, der sein Maximum 12 Stunden nach Absetzen von Dopamin erreichte; zu diesem Zeitpunkt lag die durchschnittliche TSH-Konzentration um 91% über dem Ausgangswert vor Infusionsbeginn.

Als wahrscheinlichster Wirkort wird die Hypophyse angenommen, da Dopamin die Blut-Hirn-Schranke nicht passiert und es durch Domperidon, das als ebenfalls nur peripher wirkender Dopamin-Antagonist gilt, zu einer Steigerung der TSH-Ausschüttung kommt (2). Aber auch Neuroleptika mit antidopaminergen Eigenschaften, wie z.B. Haloperidol, führen zu einem Anstieg der TSH-Konzentration (3).

Kaptein u.a. untersuchten den Einfluß von Dopamin (in einer Dosierung von $2 - 21 \mu\text{g/kg}\cdot\text{min}$) auf das Schilddrüsensystem auch bei Schwerkranken (4). Bezüglich der Schilddrüsenhormon-Konzentrationen im Blut zeigten alle Patienten, ob mit oder ohne Dopamin-Infusion, das gleiche Bild: T_4 vermindert, T_3 -uptake erhöht, FT_4I vermindert, FT_4 weniger als FT_4I vermindert, T_3 niedrig, rT_3 erhöht - also die für schwere Krankheiten typische Hormonkonstellation, wie sie in Kap. 1.5. beschrieben wurde. Beide Gruppen unterschieden sich jedoch hinsichtlich ihrer TSH-Konzentrationen: Die nicht mit Dopamin behandelten Patienten wiesen im Vergleich mit Gesunden keinen signifikanten Unterschied auf, während die mit Dopamin behandelten Patienten im Vergleich mit

-
- (1) E.M.Kaptein, O.A.Kletzky u.a.: Effects of prolonged dopamine infusion on anterior pituitary function in normal males. J.Clin. Endocrinol.Metab. 51(1980), S.488 - 491
 - (2) G.Delitala, L.Devilla u.a.: On the role of dopamine receptors in the central regulation of human TSH. Acta Endocrinol.(Kbh.) 98(1981), S.521 - 527
 - (3) a.a.O.
 - (4) E.M.Kaptein, C.A.Spencer u.a.: Prolonged dopamine administration and thyroid hormone economy in normal and critically ill subjects. J.Clin.Endocrinol.Metab. 51(1980), S.387 - 393

Gesunden und der unbehandelten Gruppe signifikant niedrigere TSH-Konzentrationen hatten. Entsprechend war die T_4 -Sekretion der Schilddrüse, die schon bei der unbehandelten Gruppe vermindert war, bei den mit Dopamin behandelten Patienten im Sinne einer sekundären Hypothyreose weiter reduziert. Während das Ausmaß des TSH-Abfalls nach Dopamin-Gabe bei Gesunden und Kranken in etwa vergleichbar war, wurde T_4 in der Patientengruppe weit stärker beeinflusst (Abfall um 30% gegenüber 5% bei Gesunden); dies könnte auf höhere Dosis und längere Applikationsdauer, in Verbindung mit dem beschleunigten Hormonumsatz (als Folge der Erhöhung der freien Hormonfraktion) zurückgeführt werden.

Die Autoren schließen aus diesen Ergebnissen, daß die bei Schwerkranken auch ohne Dopamin-Therapie nachweisbare Verminderung der T_4 -Konzentration, die - wie im vorangehenden Abschnitt beschrieben - wahrscheinlich durch periphere Mechanismen zustandekommt, aber aufgrund zentraler Sollwertverstellung keinen TSH-Anstieg zur Folge hat, durch die Anwendung von Dopamin verstärkt und verlängert werden könnte, indem die Dopamin-bedingte hypophysäre Hemmung sekundär zu einer zusätzlichen Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion führt. Fehlende Unterschiede der T_4 -Konzentration zwischen behandelter und unbehandelter Gruppe in dieser Untersuchung erklären die Autoren dadurch, daß die Patienten aufgrund ihrer T_4 -Werte selektiert wurden, wobei nur Patienten mit einer T_4 -Konzentration unter $3 \mu\text{g/dl}$ in die Studie aufgenommen wurden.

1.6.6. Glukokortikoide

Auf die Wirkungen von Glukokortikoiden auf das Schilddrüsensystem wurde schon an anderer Stelle eingegangen (vgl. 1.3.). Da die in dieser Arbeit vorgestellten Patienten im allgemeinen nicht kontinuierlich über mehrere Tage mit Kortikoiden behandelt wurden, sondern es sich um vereinzelte Injektionen (z.B. im Rahmen der Extubation) handelte, soll hier kurz auf den Effekt einer Einzeldosis eingegangen werden.

Es konnte nachgewiesen werden, daß es 24 Stunden nach einmaliger oraler Gabe von 12 mg Dexamethason zu einer Reduktion von T_3 und einem

Anstieg von rT_3 ohne Beeinflussung der T_4 -Konzentration kommt (1). Allerdings war durch exogene T_4 -Zufuhr die TSH-Sekretion unterdrückt worden, um die Nebenwirkungen von Kortikoiden auf das hypothalamisch-hypophysäre System auszuschalten. Die beobachteten Effekte wurden auf den bekannten Einfluß von Glukokortikoiden auf den peripheren T_4 -Metabolismus zurückgeführt. Die T_3 -Konzentrationen hatten sich nach 48 Stunden, die rT_3 -Konzentrationen nach 72 Stunden wieder normalisiert.

1.7. Ziel der Untersuchung

Aus dem Vorangegangenen wird deutlich, daß aus verschiedenen Blickrichtungen Störungen des Schilddrüsensystems bei schweren Intoxikationen mit Hypnotika und Psychopharmaka möglich scheinen. In dieser Arbeit soll versucht werden, folgende Fragen zu klären:

1. Kommt es bei akuten, schweren Vergiftungen mit Hypnotika und Psychopharmaka zu Veränderungen der Schilddrüsenparameter im Blut?
2. Sind eventuelle Normabweichungen reversibel?
3. Lassen sich die Veränderungen zu bestimmten Parametern (Alter der Patienten, Art der eingenommenen Gifte, Schweregrad der Vergiftung, Durchführung bestimmter Therapiemaßnahmen) in Beziehung setzen?
4. Gibt es Anhaltspunkte dafür, daß möglicherweise nachgewiesene Veränderungen der Schilddrüsenparameter Auswirkungen auf die Stoffwechselsituation der Patienten haben?

(1) W.A.Burr, D.B.Ramsden u.a.: Effect of a single dose of dexamethasone on serum concentrations of thyroid hormones. Lancet II(1976), S.58-61

2. Untersuchungskonzeption

2.1. Auswahl der Patienten

Bei der in dieser Arbeit untersuchten Gruppe handelt es sich um 40 Patienten (31 Frauen und 9 Männer), die in den Jahren 1979 - 1982 unter der Diagnose "exogene Intoxikation" in das Reanimationszentrum des Klinikums Charlottenburg der Freien Universität Berlin eingeliefert wurden.

In die Untersuchung aufgenommen wurden nur Patienten, die folgende Kriterien erfüllten:

1. Intoxikation mit Hypnotika, Tranquillizern und/oder Psychopharmaka; in den meisten Fällen handelte es sich um Mischintoxikationen mit mehreren Substanzen, bei einigen Patienten war auch Alkohol im Blut nachweisbar. Da der Blutalkoholspiegel nicht in jedem Fall bestimmt wurde, kann man davon ausgehen, daß häufiger als chemisch-toxikologisch nachgewiesen, zusätzlich zu den Medikamenten Alkohol aufgenommen worden war. Einige Male konnten auch Bestandteile von Analgetika nachgewiesen werden. Im einzelnen sind die nachgewiesenen Substanzen aus Tab. 2.1. ersichtlich.

Angesichts der Fülle der eingenommenen Mittel und aufgrund der Tatsache, daß die verschiedenen Substanzen bei den einzelnen Patienten in den unterschiedlichsten Kombinationen auftraten, daß außerdem die maximal gemessenen Konzentrationen im Blut eine große Variationsbreite aufwiesen, wurde darauf verzichtet, die Gesamtheit der Patienten entsprechend der nachgewiesenen Gifte in Untergruppen aufzuteilen. Es wurde vielmehr versucht, eine gewisse Einheitlichkeit dadurch herzustellen, daß nur Patienten mit in etwa vergleichbarem Schweregrad der Intoxikation und ähnlichem klinischen Bild berücksichtigt wurden.

2. schwere Intoxikation; als schwer wurde eine Vergiftung eingestuft, wenn folgende Bedingungen erfüllt waren:
 - soporöse bis komatöse Bewußtseinslage;
 - respiratorische Insuffizienz, in deren Folge Intubation und kontrollierte oder assistierende Beatmung notwendig wurden;
 - Durchführung einer Infusionstherapie im Sinne der "for-

cierten Diurese" als Detoxikationsmaßnahme über mindestens 2 Tage; diese Bedingung konnte natürlich nur von Patienten erfüllt werden, bei denen nicht aufgrund unzureichender Urinproduktion der Versuch einer forcierten Diurese erst gar nicht gemacht oder aber bald wieder abgebrochen wurde.

Hinsichtlich anderer Parameter, die häufig zur Charakterisierung des Intoxikationsgrades verwendet werden (Reflexstatus, Verhalten von Blutdruck, Kreislauf, Körpertemperatur) zeigten die Patienten dagegen durchaus Unterschiede im klinischen Bild, was angesichts der Unterschiedlichkeit der eingenommenen Gifte und der zum Teil gegensätzlichen Wirkung auf die oben genannten Parameter nicht verwunderlich ist.

3. Alter unter 70 Jahren; das Alter der Patienten lag zwischen 15 und 68 Jahren mit einem Mittelwert von 42 Jahren. Das mittlere Alter der Frauen lag bei 40, das der Männer bei 48 Jahren.

Die Altersbegrenzung nach oben wurde vorgenommen, da bekannt ist, daß mit zunehmendem Lebensalter die Schilddrüsenparameter Veränderungen erfahren: T_3 sinkt im höheren Lebensalter ab, ohne daß dabei klinisch Symptome einer Hypothyreose nachweisbar wären. Diese Veränderungen sollen allerdings weniger auf das Lebensalter selbst als vielmehr auf begleitende Allgemeinerkrankungen (im Sinne des "Niedrig- T_3 -Syndroms") zurückzuführen sein (1).

4. mindestens 3-tägige Beobachtungsdauer;
5. anamnestisch fehlende Hinweise auf eine Hyper- oder Hypothyreose; bei einer Patientin war vor vielen Jahren eine Schilddrüsen-Operation wegen eines gutartigen Tumors vorgenommen worden; seither waren aber in der Anamnese keine Symptome einer Schilddrüsen-Funktionsstörung festzustellen, so daß die Patientin dennoch in die Untersuchung einbezogen wurde.

Einen Überblick über die 40 Patienten und einige Daten aus den Krankengeschichten gibt Tab. 2.1.

(1) vgl. H.Wagner, Th.Hossdorf, H.Vosberg: Praktische Bedeutung von altersabhängigen Änderungen ..., a.a.O.; T.Olsen, P.Lawberg, J. Weeke: Low serum triiodothyronine ..., a.a.O.

Tab. 2.1.: Übersicht über die Patientendaten (Anmerkungen am Ende der Tabelle)

Nr.	Name	Geschl.	Alter Jahre	chem.-toxikol. nachgewiesene Substanzen	max.Blut- spiegel mg%	Zeit zw. Ingestion + Klinikaufn. Stunden	Dauer der Bewußtl. Tage	Dauer der Beatm. Tage	Dauer d. forc. Diurese Tage	HP HD	stat. Aufent- halt Tage	Pat.ver- storben
1	A.A.	w.	51	Bromid	27.0	~18	3	13	8		37	
2	R.B.	w.	44	Cyclobarbital Bromid Methaqualon	12.0 8.0	7 - 8	1 1/2	1	2		4 1/2	
3	G.B.	w.	40	Pentobarbital	2.3	?	1	5	4		12	
4	F.F.	w.	24	Diazepam Carbamazepin Phenobarbital Primidon	0.17 16.9 2.3 27.0	1 - 2	1	10	3 1/2		18	
5	I.H.	w.	43	Glutethimid Barbiturat Flurazepam Aminopyrazolon	3.6 2.4	~3	12	16	4	HP 8x HD 7x	16	+
6	A.H.	w.	56	Phenobarbital Benzodiazepin Amtriptylin Maprotilin	4.6 Spuren	?	1	20	4	HP 1x HD 12x	36	
7	M.H.	w.	28	Cyclobarbital Methaqualon Diphenhydramin Benzodiazepin	8.0 2.3	4 - 5	1 1/2	2 1/2	2 1/2		5 1/2	
8	T.K.	w.	43	Barbiturat Methaqualon Meprobamat Bromid Benzodiazepin Etodroxizin	5.3 1.5 3.2 4.2	mind. 7	3 1/2	5	10		13	

Tab. 2.1.: Übersicht über die Patientendaten (Forts.)

Nr.	Name	Geschl.	Alter Jahre	chem.-toxikol. nachgewiesene Substanzen	max.Blut- spiegel mg%	Zeit zw. Ingestion + Klinikaufn. Stunden	Dauer der Bewußtl. Tage	Dauer der Beatm. Tage	Dauer d. forc. Diurese Tage	HP HD	stat. Aufent- halt Tage	Pat.ver- storben
9	A.K.	m.	49	Bromid Methaqualon Pentazocin Clomethiazol	2.0 3.7	12 - 18	2	15	7	HP 2x	19	
10	C.K.	w.	51	Phenobarbital Salicylsäure Aminopyrazolon	5.0	14 - 16	1 1/2	3	3 1/2		7	
11	I.K.	w.	41	Bromid Methaqualon Benzodiazepin	1.9 3.1	?	3	5	5		10	
12	I.L.	w.	57	Barbiturat Glutethimid Phenothiazin	2.6 5.1	10 - 20	2 1/2	11	1 1/2	HP 4x HD 3x	28	
13	M.L.	w.	27	Barbiturat	2.5	?	5	13	-	HD 12x	13	+
14	M.M.	w.	59	Thioridazin		16 - 23	1	3	3	HP 3x	4	+
15	B.N.	w.	56	(Benperidol) 1) Chlorprothixen Biperiden	5.0	4 - 5	5	4	2		6	+
16	G.N.	m.	59	Methaqualon Benzodiazepin	8.6	14 - 16	1 1/2	1 1/2	2		4	
17	G.P.	w.	15	Methaqualon Morphin Salicylsäure Paracetamol	2.8 20.8 11.0	~2	1 1/2	4	4		9	

Tab. 2.1.: Übersicht über die Patientendaten (Forts.)

Nr.	Name	Geschl.	Alter Jahre	chem.-toxikol. nachgewiesene Substanzen	max. Blut- spiegel mg%	Zeit zw. Ingestion + Klinikaufn. Stunden	Dauer der Bewußtl. Tage	Dauer der Beatm. Tage	Dauer d. forc. Diurese Tage	HP HD	stat. Aufent- halt Tage	Pat. ver- storben
18	I.P.	w.	47	Bromid Methaqualon Benzodiazepin		?	6	21	5		22	
19	F.S.	m.	44	Chlordiazepoxid Paracetamol Alkohol	0.43 0.35 0.98%	?	1	3	3 1/2		5	
20	G.B.	w.	67	Barbiturat Aminopyrazolon	9.0	?	2	5	5		9	
21	C.K.	w.	68	Cyclobarbitat Methaqualon Diphenhydramin	0.72 0.48 0.10	max. 18	2 1/2	12	7	HP 3x	17	
22	A.K.	w.	23	Barbiturat Methaqualon Benzodiazepin	6.4 1.8	max. 8	2	12	4	HP 2x	15	
23	S.M.	w.	36	Phenobarbitat Methaqualon Benzodiazepin	3.0 2.7	~3	1	3 1/2	4 1/2	HP 3x	6	
24	J.W.	m.	58	Cyclobarbitat Diphenhydramin Propyphenazon	9.3 0.045	?	3	14	1	HD 23x	41	
25	M.F.	w.	27	Pentobarbitat Methaqualon	0.40 1.85	max. 17	2	3 1/2	2 1/2		7	
26	S.H.	w.	37	Cyclobarbitat Etodroxizin	5.0	?	1	4	2		7	
27	B.M.	w.	37	(Clomipramin) ¹		?	1 1/2	20		HD 9x	34	

Tab. 2.1.: Übersicht über die Patientendaten (Forts.)

Nr.	Name	Geschl.	Alter Jahre	chem.-toxikol. nachgewiesene Substanzen	max. Blut- spiegel mg%	Zeit zw. Ingestion + Klinikaufn. Stunden	Dauer der Bewußtl. Tage	Dauer der Beatm. Tage	Dauer d. forc. Diurese Tage	HP HD	stat. Aufent- halt Tage	Pat. ver- storben
28	H.K.	w.	22	Cyclobarbital	15.9	~17	1 1/2	29	2	HP 4x HD 13x	40	
29	W.S.	m.	37	Ethinat Bromazepam	<0.1 0.35	?	1 1/2	5	4 1/2		9	
30	I.M.	w.	34	Pentobarbital Promazin Bromazepam Aminophenazon Amphetamin	2.5	?	1 1/2	3	3		6	
31	K.F.	w.	41	Methaqualon	1.15	~9	1 1/2	4	4		7	
32	S.M.	w.	37	Chlordiazepoxid		9 - 11	1/2	5	4		10	
33	U.S.	m.	28	Pentobarbital	5.9	max. 24	1	2 1/2	2 1/2	HP 2x	5	
34	G.H.	m.	58	(Diazepam) I) Alkohol	0.1%	max. 23	1	16	8		22	
35	G.K.	m.	55	Pentobarbital Benzodiazepin Phenothiazin Alkohol	3.0 0.2%	~12	1	6	5	HP 2x	7	
36	S.Z.	w.	21	Barbiturat	1.4	~5	1	1 1/2	2	HP 1x	4	
37	M.S.	m.	47	Diphenhydramin		?	1/2	4	2 1/2		7	
38	A.G.	w.	38	Chlordiazepoxid Diphenhydramin Doxylamin Mianserin Clomethiazol Alkohol	0.01%	~15	1	16	3		28	

Tab. 2.1.: Übersicht über die Patientendaten (Forts.)

Nr.	Name	Geschl.	Alter Jahre	chem.-toxikol. nachgewiesene Substanzen	max. Blut- spiegel mg%	Zeit zw. Ingestion + Klinikaufn. Stunden	Dauer der Bewußtl. Tage	Dauer der Beatm. Tage	Dauer d. forc. Diurese Tage	HP HD	stat. Aufent- halt Tage	Pat. ver- storben
39	G.R.	w.	55	Bromazepam Chlordiazepoxid Amitriptylin	0.35 µg/ml	~9	1	2	3		5	
40	S.C.	w.	26	Allobarbital Etodroxizin	5.0	~13	1	8	3		17	

Anmerkungen: 1) Substanzen, die in Klammern gesetzt sind, wurden nicht chem.-toxikol. nachgewiesen

Abkürzungen: HP = Hämo-perfusion

HD = Hämodialyse

2.2. Beobachtungsdauer

Die Beobachtungsdauer lag zwischen 3 und 32 Tagen. Diese Unterschiede - trotz nach grober Abschätzung in etwa vergleichbaren Schweregrades der Vergiftung - waren vor allem davon abhängig, ob Komplikationen wie Aspirationspneumonie, Schocklunge, Infektionen u.a. auftraten oder ausblieben. So zeigten einige Patienten mit schwersten Intoxikationserscheinungen nach Durchführung aggressiver Detoxikationsmaßnahmen (vor allem ist hier die Hämo-perfusion zu nennen) eine so frappante Besserung des klinischen Bildes, daß sie bereits nach 3 oder 4 Tagen entlassen werden konnten. Über die Dauer des stationären Aufenthalts informiert Tab. 2.1.

Es wurde versucht, während des Aufenthalts im Reanimationszentrum so lange wie möglich Blutproben der Patienten zu erhalten, um auch über das Verhalten der Schilddrüsenhormone in der Phase nach Überwindung des akuten Krankheitsgeschehens eine Aussage machen zu können. Bei 28 der 40 Patienten konnten die Hormonwerte über den Tag der Extubation oder des Absetzens der Beatmung hinaus bestimmt werden. Bei 9 Patienten wurde die letzte Blutprobe am Entlassungs-, Verlegungs- oder Todestag entnommen, bei weiteren 8 Patienten am vorangehenden Tag. 2 Patienten konnten noch eine Zeitlang nach ihrer Verlegung beobachtet werden. Insgesamt liegen also bei 19 Patienten Meßwerte bis mindestens einen Tag vor der Entlassung bzw. Verlegung oder vor dem Todestag vor.

2.3. Untersuchte Parameter

Die dieser Arbeit gestellte Aufgabe war es in erster Linie herauszufinden, ob die aufgrund verschiedener Untersuchungen (vgl. Kap. 1.) naheliegende Vermutung zutrifft, daß es bei akuten Intoxikationen mit Hypnotika und Psychopharmaka zu Veränderungen im Hypophysen-Schilddrüsensystem kommt.

Dazu wurden die in-vitro-Parameter herangezogen, die auch im Rahmen der routinemäßigen Schilddrüsendiagnostik in der Nuklearmedizinischen Abteilung des Klinikums Charlottenburg untersucht werden. Bestimmt wurden bei allen Patienten die Plasmakonzentrationen von Thyreoidea-

stimulierendem Hormon (TSH), Gesamt-Thyroxin (T_4) und Gesamt-Trijodthyronin (T_3).

Bei 21 Patienten wurden zusätzlich die Konzentrationen des freien T_4 (FT_4) gemessen. Auf die Problematik von FT_4 -Messungen bei Patienten mit extrathyreoidalen Erkrankungen wurde schon an anderer Stelle eingegangen (vgl. 1.5.), ebenso auf die möglicherweise veränderte Bioverfügbarkeit der freien Schilddrüsenhormone (vgl. 1.5.3.). Es ist infolgedessen zu berücksichtigen, daß bei den hier untersuchten Patienten die FT_4 -Konzentration im Hinblick auf die Hormonversorgung des Organismus nur eingeschränkte Aussagekraft besitzt.

In einer Vielzahl von Untersuchungen, die über erniedrigte T_3 -Konzentrationen bei verschiedenen akuten und chronischen Krankheiten berichten, wurden auch Normabweichungen des Verhaltens von reverse- T_3 (rT_3) gefunden (vgl. 1.5.1.). Um einen Anhalt darüber zu gewinnen, ob dies auch bei akuten exogenen Intoxikationen der Fall ist, wurde bei 6 Patienten das Verhalten des rT_3 -Spiegels untersucht und mit dem Verhalten von T_3 verglichen. Insbesondere sollte an diesen wenigen Patienten überprüft werden, ob sich regelmäßig ein spiegelbildliches Verhalten von T_3 und rT_3 nachweisen läßt oder ob das Verhalten der beiden Hormone in keiner festen Beziehung zueinander steht.

Auf weitergehende funktionelle Untersuchungen (z.B. TRH-Test), die im Hinblick auf die Beurteilung der biologischen Bedeutung eventueller Veränderungen der Hormonkonzentrationen durchaus von Interesse wären, wurde aus rechtlichen Gründen verzichtet, da es sich bei der untersuchten Gruppe ausschließlich um bewußtlose Patienten handelte, bei denen im allgemeinen über die Vorgeschichte in bezug auf Schilddrüsenerkrankungen nichts bekannt war und deren Einverständnis zu einem solchen Test nicht einzuholen war. Da sämtlichen Vergiftungen eine suizidale Absicht zugrundelag, wurde mit Rücksicht auf die psychische Belastbarkeit der Patienten auch nach Wiedererlangung des Bewußtseins von weitergehenden Untersuchungen Abstand genommen.

Um dennoch möglicherweise einen Anhaltspunkt zur Beurteilung der Stoffwechselsituation in bezug auf das Verhalten der Schilddrüsenhormone zu bekommen, wurden bei 34 Patienten die Cholesterin- und

Triglyzeridkonzentrationen im Blut gemessen. Vor allem Cholesterin gilt ja allgemein als ein Parameter, der gut zur Verlaufsbeobachtung bei Funktionsstörungen der Schilddrüse geeignet ist, während seine absolute Höhe in diesem Zusammenhang nur geringe Aussagekraft besitzt. Auch die Konzentration der Triglyzeride wird von den Schilddrüsenhormonen beeinflusst (gleichsinnig wie die von Cholesterin), reagiert jedoch weniger empfindlich.

Hier ist jedoch zu berücksichtigen, daß beide Parameter auch durch Umstellung der Ernährungsweise beeinflusst werden: Es ist eine bekannte Tatsache, daß hohe Cholesterin- und Triglyzeridkonzentrationen unter den Bedingungen intensivmedizinischer Behandlung absinken.

Da TSH und Schilddrüsenhormone keine Geschlechtsunterschiede zeigen (identische Normbereiche), wurde darauf verzichtet, Männer und Frauen gesondert zu untersuchen.

3. Methodik

3.1. Zeitpunkt und Art der Probengewinnung

Die erste Blutprobe wurde sobald wie möglich nach Aufnahme in das Reanimationszentrum entnommen. Noch vom Aufnahmetag (= Tag 0) liegen von 33 der 40 Patienten Messungen vor, bei den restlichen 7 Patienten erfolgte die erste Blutentnahme am nächsten Morgen (= Tag 1). Im weiteren Verlauf wurden zunächst täglich im Rahmen der morgendlichen Routineabnahmen Proben entnommen; bei längerer Krankheitsdauer wurden die Intervalle später verlängert, um die Belastung der Patienten durch Blutentnahmen möglichst gering zu halten.

Die Blutproben wurden sofort nach der Entnahme in heparinisierte Plastikröhrchen (Monovetten^R) gefüllt (1), zentrifugiert und das abpipettierte Plasma bei -20°C aufbewahrt (2). Alle Proben eines Patienten wurden im gleichen Ansatz bestimmt, um Interassay-Fehler zu vermeiden. Zur Bestimmung von Cholesterin und Triglyzeriden wurde in gleicher Weise verfahren.

-
- (1) im Gegensatz zur Wirkung von Heparin im lebenden Organismus (vgl. 1.6.4.) hat die Zugabe dieses Pharmakons *in vitro* auf die untersuchten Parameter keinen Einfluß. Vgl. hierzu J.M.Hershman, C.M. Jones, A.L.Bailey: Reciprocal changes in serum thyrotropin and free thyroxine ..., a.a.O.; D.L.Schatz, R.H.Sheppard u.a.: Influence of heparin on serum free thyroxine. A.a.O.
 - (2) nach einem Bericht von Oddie u.a. verändern sich die gemessenen Hormonkonzentrationen aus gefrorenem Serum in Abhängigkeit von der Aufbewahrungsdauer nur geringfügig; pro Jahr Lagerung wurde eine Abnahme der Konzentration von T₃ um 3.5%, von T₄ um 5.3% und von TSH um 4.3% gefunden. Berücksichtigt man, daß die Proben in der vorliegenden Arbeit nach spätestens 6 Monaten aufgearbeitet wurden, daß außerdem die von Oddie u.a. ebenfalls untersuchte Variation von T₃ und T₄ mit der Jahreszeit etwa das 3fache der jährlichen Konzentrationsabnahme beträgt, kann dieser Effekt vernachlässigt werden. T.H.Oddie, A.H.Klein u.a.: Variation in values for iodothyronine hormones, thyrotropin, and thyroxine-binding globulin in normal umbilical-cord serum with season and duration of storage. Clin.Chem. 25(1979), S.1251-1253

3.2. Methodik der Hormonbestimmungen

3.2.1. Prinzip

Trijodthyronin (T_3), gesamtes und freies Thyroxin (T_4 und FT_4), Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) sowie reverse- T_3 (rT_3) wurden mit radioimmunologischen Methoden gemessen. Es sei deshalb das Prinzip eines Radioimmunoassays (im folgenden: RIA) kurz erläutert.

Serum, das die zu bestimmende Substanz enthält, wird vermischt mit einer definierten Menge der gleichen, aber radioaktiv markierten Substanz (dem "Tracer") - in der Schilddrüsendiagnostik werden mit ^{125}Jod markierte Hormone verwendet. Es wird ein spezifischer Antikörper zugefügt, der Hormon und Tracer mit gleicher Affinität bindet, da die radioaktive Markierung die chemischen und immunologischen Eigenschaften der Substanz nicht verändert. Die Methode beruht also auf einer Konkurrenz von markiertem und unmarkiertem (= zu messendem) Hormon um die Bindungsstellen des Antikörpers. Nach dem Massenwirkungsgesetz hängt unter diesen Bedingungen die Menge der vom Antikörper gebundenen Radioaktivität von der Menge des in der Probe vorhandenen Hormons ab: Je mehr Hormon die Probe enthielt, desto weniger Tracer wird gebunden und umgekehrt.

Da T_3 und T_4 im Serum zum größten Teil an spezifische und unspezifische Trägerproteine gebunden vorliegen, müssen sie vor der Bestimmung durch Zugabe bestimmter Substanzen aus dieser Bindung gelöst werden, um die Reaktion mit dem Antikörper zu ermöglichen (1); bei der Bestimmung von TSH sowie von FT_4 entfällt dieser Schritt.

Im folgenden müssen freie und gebundene Radioaktivität getrennt werden, wozu verschiedene Verfahren zur Verfügung stehen (2). Hier wird einmal die Doppel-Antikörper-Technik angewandt, bei der die Komplexe aus Antikörper und Hormon bzw. Tracer durch einen zweiten, präzipitierenden Antikörper ausgefällt werden, der gegen den ersten gerich-

(1) vgl. R.Herrmann, R.-D.Hesch: Radioimmunologische Bestimmung von T_4 und T_3 im Serum. In: J.Herrmann, H.L.Krüskenper, B.Weinheimer (Hrsg.): Schilddrüse 1975. Stuttgart 1977, S.1-14, S.4

(2) vgl. hierzu a.a.O., S.4f

tet ist (Anti-Gammaglobulin); das Präzipitat wird anschließend durch Zentrifugieren und Absaugen des Überstandes von der freien Radioaktivität getrennt. Zum zweiten kommt das sogenannte antibody-solid-phase (ASP-)-Verfahren zur Anwendung; hierbei ist der Antikörper kovalent an eine feste Phase gebunden, die ebenfalls durch Zentrifugation von der flüssigen Phase und der darin enthaltenen freien Radioaktivität getrennt wird. Bei der Bestimmung von rT_3 schließlich werden alle Proteine durch Zugabe von Polyäthylenglykol ausgefällt; die unspezifisch an andere Proteine als den Antikörper gebundene Aktivität muß dann abgezogen werden.

Nach dieser Trennung kann die Aktivität entweder des gebundenen oder des freien Anteils des Tracers bestimmt werden. Bei den hier verwendeten Methoden werden jeweils die Aktivitäten der Präzipitate bzw. des Sediments, also diejenige des gebundenen Anteils des Tracers, gemessen; in diesem Fall verhält sich die gemessene Aktivität umgekehrt proportional zur gesuchten Hormonkonzentration.

Die Berechnung der Hormonkonzentrationen erfolgt mit Hilfe einer Standardkurve, die mit jedem Ansatz neu erstellt wird.

Die Hormonbestimmungen erfolgten in der Nuklearmedizinischen Abteilung der Strahlenklinik des Klinikums Charlottenburg mit freundlicher Genehmigung des Leiters, Prof. Dr. R. Felix.

Sämtliche Seren eines Patienten wurden im gleichen Ansatz bestimmt, um die Einflüsse auszuschalten, die sich aus unterschiedlichen Umgebungsbedingungen und aus der Verwendung von Reagenzien verschiedener Chargen ergeben können.

Es wurden stets Doppelbestimmungen durchgeführt; in den Tabellen ist der errechnete Mittelwert angegeben. Zur Überprüfung der eigenen Genauigkeit wurde anhand der 10fachen Messung einer Probe der Intra-assay-Variationskoeffizient errechnet; das Ergebnis ist jeweils bei der Beschreibung der entsprechenden Bestimmungsmethode angeführt.

Mit jedem Ansatz wurden 3 Kontrollseren (LYPHO-CHEK, Firma BIO-RAD LABORATORIES, Anaheim, Kalifornien) mit jeweils niedriger, mittlerer und hoher Hormonkonzentration mitgeführt. Nur bei der Bestimmung von rT_3 wurde das von der Firma SERONO mitgelieferte Kontrollserum benutzt, da die LYPHO-CHEK-Seren dafür nicht vorgesehen sind.

3.2.2. Beschreibung der einzelnen Tests; Normalwerte

Verwendet wurden kommerziell erhältliche Testkombinationen; bis auf den rT_3 -Assay werden alle Tests auch routinemäßig in der Nuklearmedizinischen Abteilung durchgeführt.

Die von den Firmen angegebenen Normbereiche wurden durch die laboreigenen ersetzt. Lediglich für rT_3 wurde der von der Firma SERONO angegebene Normbereich übernommen, da ein laboreigener Normbereich nicht zur Verfügung stand.

Die Aktivität wurde in einem Gerät der Firma LKB (LKB MULTIGAMMA) gemessen; die Meßzeit betrug immer eine Minute.

Trijodthyronin (T_3):

Verwendet wurde die Testkombination " T_3 -RIAid" der Firma HENNING, Berlin, die mit der Doppel-Antikörper-Technik arbeitet.

Die ermittelten T_3 -Konzentrationen werden in ng/ml angegeben. Der laboreigene Normbereich beträgt 0.80 - 2.40 ng/ml. Der Intraassay-Variationskoeffizient betrug 5.3%.

Zur Lösung von T_3 aus der Eiweißbindung ist dem Tracer ANS beigelegt. Das T_3 -Antiserum wurde vom Kaninchen gewonnen, das präzipitierende Antiserum (Anti-Kaninchen-Gammaglobulin) von der Ziege. Beide Antiseren liegen gemeinsam in einer gepufferten Lösung vor ("vorpräzipitiertes Antiserum").

Serum, Tracer mit Deblockier-Substanz und vorpräzipitiertes Antiserum werden gemeinsam inkubiert, das Präzipitat durch Zugabe von destilliertem Wasser gewaschen, freie und gebundene Radioaktivität durch Zentrifugation getrennt und der Überstand mit Hilfe einer Wasserstrahlpumpe abgesaugt.

Anschließend wird die gebundene Aktivität im Gammazähler gemessen und die gesuchte Hormonkonzentration anhand einer mit jedem Ansatz neu erstellten Standardkurve ermittelt.

Gesamtes Thyroxin (T_4):

Zur Bestimmung der Konzentration von T_4 wurden zwei verschiedene Methoden verwendet: Die Werte der ersten 19 Patienten wurden mit dem Assay " T_4 -RIAid" der Firma HENNING, Berlin ermittelt, der ebenso wie

der T_3 -RIA auf dem Doppel-Antikörper-Verfahren beruht; bei den folgenden 21 Patienten wurde die Testkombination "IMMO PHASE" der Firma CORNING, Gießen benutzt, die die ASP-Technik anwendet und mit der auch eine für die klinische Routine praktikable Bestimmung des freien T_4 möglich ist.

Vergleichende Untersuchungen in der Nuklearmedizinischen Abteilung des Klinikums Charlottenburg ergaben eine gute Übereinstimmung der mit beiden Methoden gemessenen Werte. Dies kommt auch in den labor-eigenen Normbereichen zum Ausdruck: Der untere Grenzwert liegt für beide Methoden bei $4.5 \mu\text{g/dl}$; der obere Grenzwert ist nicht identisch, doch ist die Differenz gering (" T_4 -RIAcid": $12.0 \mu\text{g/dl}$, "IMMO PHASE": $13.7 \mu\text{g/dl}$). Infolgedessen wurde darauf verzichtet, bei der Auswertung der Ergebnisse zwei Untergruppen zu bilden. Bei der Beantwortung der Frage, ob ein Wert oberhalb des Normbereichs liegt, wurde selbstverständlich der jeweils angewandte Test zugrundegelegt.

Die ermittelten T_4 -Konzentrationen werden in $\mu\text{g/dl}$ angegeben.

1. " T_4 -RIAcid": Der laboreigene Normbereich beträgt $4.5 - 12.0 \mu\text{g/dl}$.

Die untere Grenze der Nachweisbarkeit liegt bei $1.0 \mu\text{g/dl}$; zur Berechnung von Mittelwerten wurde für nicht meßbare T_4 -Konzentrationen die Hälfte dieses Werts, d.h. $0.5 \mu\text{g/dl}$ eingesetzt. Der Intraassay-Variationskoeffizient betrug 4.7%.

Als Deblockiersubstanz ist dem Tracer Propylenglykol beigelegt. Ebenso wie beim T_3 -RIA stammt das T_4 -Antiserum vom Kaninchen, das präzipitierende Antiserum von der Ziege.

Die einzelnen Arbeitsschritte sind identisch mit denjenigen bei der Bestimmung von T_3 .

2. "IMMO PHASE": Der laboreigene Normbereich beträgt $4.5 - 13.7 \mu\text{g/dl}$.

Der Intraassay-Variationskoeffizient betrug 9.2%.

Die Methode basiert auf der ASP-Technik: Der gegen T_4 gerichtete Antikörper ist fest an mikroporöse Glaspartikel gebunden, die in der Zentrifuge sedimentieren; ein präzipitierendes Antiserum ist daher überflüssig. Der Tracer enthält Thiomersal (= Merthiolat) als De-

blockiersubstanz. Auch hier wird Anti- T_4 vom Kaninchen verwendet.

Das Vorgehen entspricht weitgehend dem der beiden zuvor beschriebenen Methoden: Serum, Tracer und - statt vorpräzipitiertes - an Glaspartikel gebundenes Antiserum werden inkubiert, diesmal ohne Waschen zentrifugiert, der Überstand abgesaugt und die Radioaktivität des Sediments im Gammazähler gemessen. Die Werte werden wieder mit Hilfe einer Standardkurve abgelesen.

Freies Thyroxin (FT_4):

Verwendet wurde der Assay "IMMO PHASE" der Firma CORNING, Gießen, mit dem auch ein Teil der Gesamt- T_4 -Bestimmungen durchgeführt wurde.

Die FT_4 -Konzentrationen werden in ng/dl angegeben. Der laboreigene Normbereich beträgt 1.1 - 2.5 ng/dl. Der Intraassay-Variationskoeffizient betrug 10.9%.

Die einzelnen Arbeitsschritte sind die gleichen wie bei der Gesamt- T_4 -Bestimmung mit dem "IMMO PHASE"-Assay; der einzige Unterschied besteht darin, daß dem Tracer keine Deblockiersubstanz beigelegt ist.

Bis vor kurzer Zeit waren Bestimmungen von FT_4 sehr aufwendig; der freie Hormonanteil wurde durch Gleichgewichtsdialyse, Elektrophorese, Chromatographie und ähnliche Methoden ermittelt. Deshalb wurde in der klinischen Routine meist mit indirekten Größen (FT_4 -Index, T_7) gearbeitet.

Bei der hier verwendeten Methode kann auf solche Trennverfahren verzichtet werden. Aufgrund kinetischer und thermodynamischer Studien wurde eine genaue Inkubationszeit festgelegt, nach deren Ablauf die Menge des an den immobilisierten Antikörper gebundenen Tracers, ausgedrückt als Verhältnis von gebundener zu gesamter Aktivität, den freien T_4 -Anteil widerspiegeln soll.

Zur Berechnung der FT_4 -Konzentration wurden verschiedene Verfahren angegeben; hier wurde die korrigierte, im Begleitheft der Firma beschriebene Methode benutzt, bei der die Ergebnisse nach folgender Formel ermittelt werden:

$$FT_4 = \frac{CPM(A)}{TA} \times T_4$$

Dabei bedeuten CPM(A) die in Abwesenheit von Thiomersal an den immobilisierten Antikörper gebundene Aktivität, TA die Totalaktivität, T_4 die Gesamt- T_4 -Konzentration der entsprechenden Probe. Nach Chopra u.a.(1) werden bei diesem Berechnungsverfahren die ermittelten FT_4 -Konzentrationen kaum durch den TBG-Gehalt des Plasmas beeinflusst.

Witherspoon u.a.(2) halten diesen FT_4 -RIA ebenfalls für eine Index-Methode, die sich aus einer T_4 -uptake-Messung und der Gesamthormonkonzentration zusammensetzt. Eine Reihe von vergleichenden Untersuchungen verschiedener FT_4 -Bestimmungsmethoden bei Patienten mit extrathyreoidalen Krankheiten stützen diese Anschauung, indem die mit "IMMO PHASE" ermittelten Werte gut mit dem FT_4 -Index korrelierten, während die Korrelation mit den Ergebnissen der Gleichgewichtsdialyse stets mäßig war (3). Manche Autoren berichten sogar, daß die Ergebnisse dieses RIAs noch stärker von denen der Gleichgewichtsdialyse abwichen als FT_4 I-Bestimmungen (4).

Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH):

Verwendet wurde der Test "TSH-RIA" der Firma HENNING, Berlin, der wieder mit der Doppel-Antikörper-Technik arbeitet.

Die ermittelten Werte werden in $\mu U/ml$ angegeben. Die laboreigene obere Normgrenze liegt bei 4.7 $\mu U/ml$. Die untere Grenze der Nach-

-
- (1) I.J.Chopra, A.J.van Herle u.a.: Serum free thyroxine in thyroidal and nonthyroidal illnesses ..., a.a.o.
 - (2) L.R.Witherspoon, S.E.Shuler u.a.: An assessment of methods for the estimation of free thyroxine. A.a.o.
 - (3) I.J.Chopra, A.J.van Herle u.a.: Serum free thyroxine in thyroidal and nonthyroidal illnesses ..., a.a.o.; J.F.Lawlor, M.Blau-stein: Evaluation of free thyroxine measurements ..., a.a.o.
 - (4) S.Meimed, F.L.Geola u.a.: A comparison of methods for assessing thyroid function ..., a.a.o.; E.M.Kaptein, S.S.Macintyre u.a.: Free thyroxine estimates in nonthyroidal illness ..., a.a.o.; W.E.Szpunar, M.Block u.a.: Clinical evaluation of three free-thyroxine assays. J.Nucl.Med. 21(1980), S.576 - 578

weisbarkeit beträgt $0.39 \mu\text{U/ml}$; zur Berechnung von Mittelwerten wurde für nicht meßbare TSH-Konzentrationen die Hälfte dieses Werts, d.h. $0.2 \mu\text{U/ml}$ eingesetzt. Der Intraassay-Variationskoeffizient betrug 12.8%.

Die basalen TSH-Konzentrationen sind so niedrig, daß die Empfindlichkeit der heute zur Verfügung stehenden Meßmethoden nicht ausreicht, niedrig-normale von erniedrigten Werten zu unterscheiden. Nach Ehrhardt u.a.(1) kann die Empfindlichkeit im niedrigen Meßbereich zwar durch "kalte Vorinkubation", d.h. Inkubation von Serum und Antiserum ohne Tracer, gesteigert werden, was bei dem hier verwendeten Test auch berücksichtigt wird; dennoch kann keine untere Normgrenze angegeben werden. Die Ergebnisse lassen also nur die Aussage "TSH erhöht" oder "TSH im Normbereich" zu. Allenfalls kann grob geschätzt werden, ob die ermittelten Werte im oberen oder unteren Normbereich liegen.

Das TSH-Antiserum wurde wieder durch Immunisierung von Kaninchen gewonnen, das präzipitierende Antiserum von Ziegen. Die beiden Antisera liegen getrennt vor, sind also nicht vorpräzipitiert.

Patientenserum und Antiserum werden über längere Zeit (mindestens 15 h) inkubiert ("kalte Vorinkubation"), anschließend ^{125}J -TSH und nach erneuter Inkubation das präzipitierende Antiserum zugegeben. Die Trennung von freier und gebundener Aktivität erfolgt in gleicher Weise wie bei der T_3 -Bestimmung beschrieben, jedoch wird zweimal gewaschen, zentrifugiert und abgesaugt. Messung und Berechnung der Konzentrationen werden wie bei der T_3 -Bestimmung vorgenommen.

Reverse- T_3 (rT_3):

Verwendet wurde der Assay "REVERSE T_3 " der Firma SERONO, Freiburg, der mit der Ausfällung durch Polyäthylenglykol (PEG) arbeitet.

Die Konzentrationen werden wie für T_3 in ng/ml angegeben. Für dieses Hormon wurde kein laboreigener Normbereich ermittelt; der von der Firma angegebene Normbereich liegt zwischen 0.09 und 0.35 ng/ml . Der

(1) F.Ehrhardt, J.Marschner, P.C.Scriba: Radioimmunologische Bestimmung von TSH im Serum. In: J.Herrmann, H.L.Krüskenper, B.Weinheimer (Hrsg.): Schilddrüse 1975. Stuttgart 1977, S.15 - 22

Intraassay-Variationskoeffizient betrug 10.5%.

Wiederum werden Serum, Tracer und Antiserum vom Kaninchen inkubiert. Die Trennung von freier und gebundener Aktivität erfolgt durch Zugabe von PEG, das alle in der Probe vorhandenen Eiweiße ausfällt. Auf diese Weise erscheint nicht nur der an den spezifischen Antikörper, sondern auch der an spezifische und unspezifische Trägerproteine des Plasmas gebundene Anteil des Tracers im Niederschlag und wird mitgemessen. Diese "nichtspezifische Bindung" muß deshalb gesondert ermittelt und ihre Aktivität von derjenigen der Proben abgezogen werden. Die Röhrchen werden nach Zugabe von PEG zentrifugiert, der Überstand abgesaugt, die gebundene Aktivität im Gammazähler gemessen und nach Abzug der nichtspezifisch gebundenen Aktivität die Werte anhand einer miterstellten Standardkurve ermittelt.

Die Normbereiche im Überblick:

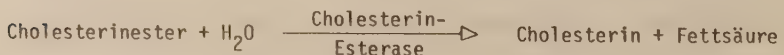
T_3	0.80 - 2.40 ng/ml
rT_3	0.09 - 0.35 ng/ml
T_4	4.5 - 12.0 µg/dl ("T ₄ -RIAcid", HENNING)
	4.5 - 13.7 µg/dl ("IMMO PHASE", CORNING)
FT_4	1.1 - 2.5 ng/dl
TSH	< 4.7 µU/ml

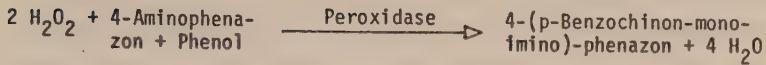
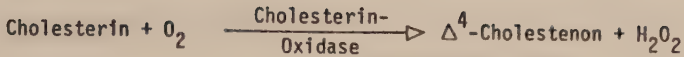
3.3. Bestimmungsmethoden von Cholesterin und Triglyzeriden

Auch hier wurden sämtliche Proben eines Patienten jeweils im gleichen Ansatz gemessen. Es wurde stets ein Kontrollserum (PRECINORM U, Firma BOEHRINGER, Mannheim) mitgeführt.

Cholesterin:

Die Cholesterin-Bestimmungen erfolgten mit dem Testsystem "MONOTEST" der Firma BOEHRINGER, Mannheim, einem enzymatischen Farbstest, der auf folgendem Prinzip beruht:

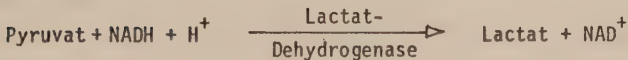
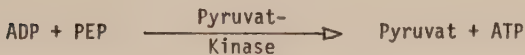
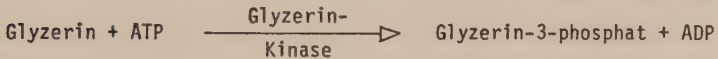
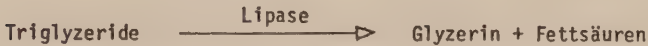




Die Extinktion des Phenazon-Derivats wird im Photometer gemessen und nach Abzug des Reagenzien-Leerwerts die Konzentration berechnet.

Triglyzeride:

Es wurde der enzymatische UV-Test "TRIGLYZERIDE VOLLENZYMATISCH" der Firma BOEHRINGER, Mannheim benutzt. Prinzip der Methode:



Es wird die Extinktionsabnahme durch Verbrauch von NADH im Vergleich mit dem Proben-Leerwert gemessen und nach Abzug des Reagenzien-Leerwerts die Triglyzerid-Konzentration errechnet.

3.4. Auswertung

Die in den Abbildungen dargestellten Punktwolken lassen erkennen, daß an einigen Stellen nicht von einer Normalverteilung der Meßwerte ausgegangen werden kann. Dennoch ist im Text nicht der Medianwert, sondern das arithmetische Mittel angegeben, da die gesamte Literatur, mit der die eigenen Ergebnisse verglichen werden, ebenfalls mit Mittelwerten

arbeitet. Diese Problematik sollte jedoch bei der Interpretation der Ergebnisse im Auge behalten werden.

Zur statistischen Prüfung von Unterschieden zwischen verschiedenen Patientengruppen wurde der U-Test von Mann und Whitney zum Vergleich nicht verbundener Stichproben benutzt. Dieser Test ist verteilungsunabhängig, also sowohl auf normalverteilte als auch auf nicht normalverteilte Stichproben anwendbar. Im Vergleich mit dem t-Test werden normalverteilte Differenzen fast ebenso scharf getestet: Die Effizienz des U-Tests beträgt in diesem Fall 95% von derjenigen des t-Tests, d.h. bei Normalverteilung der Meßwerte muß die Stichprobe um 5% größer sein, wenn statt des t-Tests der U-Test von Mann und Whitney angewandt wird (1).

(1) Lothar Sachs: Statistische Auswertungsmethoden. Berlin-Heidelberg-New York 1972³, S. 230

4. Ergebnisse und Diskussion

4.1. Das Verhalten der Schilddrüsenparameter bei schweren exogenen Intoxikationen

Die bei den 40 untersuchten Patienten an den einzelnen Tagen gemessenen Hormonkonzentrationen von T_3 , T_4 , FT_4 und TSH sind in den Tab. 4.1.a - d wiedergegeben.

Bei der graphischen Darstellung der Ergebnisse wurde bewußt auf die Angabe der Standardabweichung verzichtet; statt dessen wurden die einzelnen Meßwerte eingezeichnet, um die ganze Bandbreite der beobachteten Hormonkonzentrationen zu verdeutlichen.

4.1.1. Das Verhalten von T_3 , T_4 , FT_4 und TSH im Krankheitsverlauf

In Abb. 4.1.a - d ist das Verhalten der Schilddrüsenparameter bei einer Gruppe von 30 Patienten dargestellt, die über einen Zeitraum von mindestens 5 Tagen einschließlich des Aufnahmetages beobachtet werden konnten. Bei den übrigen 10 Patienten war der Beobachtungszeitraum kürzer, so daß sie an dieser Stelle nicht berücksichtigt wurden.

Bei diesen 30 Patienten handelt es sich um 24 Frauen und 6 Männer im Alter von 22 bis 67 Jahren. Bei 16 der 30 Patienten wurde die Konzentration von FT_4 bestimmt (12 Frauen und 4 Männer, 22 bis 67 Jahre alt).

Wie aus Abb. 4.1.a deutlich wird, liegt die mittlere T_3 -Konzentration am Aufnahmetag mit einem Wert von 0.89 ng/ml bereits im unteren Normbereich; 12 der 30 Patienten (= 40%) weisen zu diesem Zeitpunkt T_3 -Konzentrationen auf, die unter der Normgrenze liegen. Der Mittelwert fällt im folgenden in den hypothyreoten Bereich ab und erreicht am 2.Tag nach Klinikaufnahme ein Minimum von 0.50 ng/ml; die an diesem Tag gemessenen T_3 -Werte liegen bei 26 Patienten (= 87%) unter der Norm. An den folgenden Tagen zeigt die durchschnittliche T_3 -Konzentration dann eine steigende Tendenz, hat aber am 4.Tag nach Klinikaufnahme (d.h. am 5.Beobachtungstag) mit 0.65 ng/ml den Normbereich noch nicht wieder erreicht.

Tab. 4.1.a: Ergebnisse der T_3 -Messungen bei 40 Patienten (Forts.) (Normbereich 0.80 - 2.40 ng/ml)

Pat. Nr.	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Aufnahmetag				1.65	0.53		1.08	0.57	0.71	0.25	1.21	0.81	1.27	0.92	
Tage nach Aufnahme	1	0.28	1.35	0	0.94	0.36	0.47	0.38	0.32	0.27	0.31	0.20	0.53	0.44	0.85
2	0	1.10	0.20	1.30	0.48	0.56	0.22	0.27	0.20	1.04	0.21	0.56	0.34	0.34	0.81
3	0.54	0.68	0.48	1.00	1.09	0.58	0.23	0.58	0.15	0.97	0.52	0.23	0.82	0.25	0.96
4		0.52	0.38	1.35	0.42	0.32	0.27	0.51	0.10	0.62	0.73	0.49	1.11	0.45	1.49
5			0.30		1.18	0.62			0.25	1.10	0.69	0.36	0.63	0.45	
6			0			0.74	1.10		1.13	1.05	0.37	0.57	0.99	0.72	0.99
7			0			0.78	1.02					0.59	0.58	0.55	
8			0				0.97			1.36		0.50	0.96		
9			0				1.87			1.46		0.29			1.23
10			0				1.21					0.35			
11										0.83		0.45			
12												0.22			
13										0.90		0.61			
20												1.73			
25										1.10					
26												0.93			
31												1.32			

Tab. 4.1.b: Ergebnisse der T_4 -Messungen bei 40 Patienten (Normbereich 4.5 - 12.0/13.7 $\mu\text{g/dl}$)

Pat. Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Aufnahmetag	17.5	4.1	2.0	6.4	2.0	10.5	8.2	7.4	4.0	6.0	13.0	10.5	3.2	9.4	12.0				10.5	5.6
Tage nach Aufnahme	1	15.5	10.0	1.7	5.0	10.5	6.0	6.4		3.4	n.m.	9.4	9.6		7.6	10.5	2.8	9.8	2.1	8.0
	2	7.6	6.8	7.6	5.1	8.4	6.8	5.6	6.6	3.6	7.6	5.6	1.9	2.7	9.0	n.m.	9.8	8.4	8.0	4.4
	3	9.0		5.0	6.0	7.4	4.0	7.6	5.6	5.1	5.6		4.3	1.7		12.0	n.m.	7.6	1.1	10.2
	4	10.5		8.8	9.4	6.8	4.5	13.0	5.6	2.9	9.2	6.6	6.8	2.8		6.8		6.8	8.0	7.4
	5	10.5		5.2	9.4	5.4	5.1		6.0	4.5	7.0	4.5	5.4	5.4	4.5			8.4		5.9
	6	10.5			10.5	6.0	3.0		5.9	4.7		7.6	6.8	5.4				6.4		
	7	14.0			10.2	5.4	1.4		8.2	5.2	8.0	13.0	5.6					7.8		
	8	12.0			10.2	4.3	1.8		4.4		6.0							4.8		
	9	17.5			8.2	4.5	n.m.											3.5		
	10	14.5			6.8	3.5	n.m.											n.m.		
	11					3.2	1.9													
	12						2.0													
	13						2.7													
	14						5.4													
	15						2.3													
	16						2.9													
	17						3.0													
	19																			
	20																			

Abkürzungen: n.m. = nicht messbar

Tab. 4.1.d: Ergebnisse der TSH-Messungen bei 40 Patienten (Normbereich < 4.7 $\mu\text{U/ml}$)

Pat. Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Aufnahmetag	1.4	1.3	0.7	2.2	0.4	2.0	0.8	2.0	1.7	0.8	n.m.	0.8	1.6	1.0	2.1				2.4	1.1
Tage nach Aufnahme	2.0	n.m.	0.6	0.4	0.4	1.7	0.6		1.1	1.3	n.m.	n.m.		0.6	1.2	1.9	1.6	0.4	0.8	1.6
2	0.9	0.4	n.m.	1.2	0.4	0.4	0.5	n.m.	0.8	1.3	n.m.	0.7	1.0	0.5	0.4	1.5	0.5	0.9	0.9	1.7
3	0.7		n.m.	1.8	n.m.	0.8	1.9	4.4	1.1	0.7		n.m.	0.9		1.3	6.3	0.6	1.8	1.0	2.7
4	0.8		0.5	2.8	n.m.	1.5	1.4	1.4	1.1	1.3	0.6	1.3	1.7		0.5		2.0	1.2	2.8	2.0
5	1.2		0.5	1.6	n.m.	1.1		1.6	3.2	1.1	0.6	1.3	1.0		0.7			0.8		2.6
6	0.7			1.5	n.m.	1.3		1.6	2.0		3.7	1.2	1.0					0.6		
7	1.3			0.8	n.m.	1.0		1.6	3.3		1.5	4.1	2.4					0.8		
8	1.9			1.8	n.m.	0.4			2.8		4.2							0.7		
9	1.5			0.7	n.m.	n.m.												1.0		
10	0.6			1.3	n.m.	0.5												1.5		
11					n.m.	0.6														
12						11.0														
13						4.5														
14						13.0														
15						15.0														
16						13.0														
17						14.5														
19						24.0														
20						0.8														

Abkürzungen: n.m. = nicht meßbar

Tab. 4.1.d: Ergebnisse der TSH-Messungen bei 40 Patienten (Forts.) (Normbereich < 4,7 µU/ml)

Pat. Nr.	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
Aufnahmetag		1.0	1.8	1.6	1.0	1.1	2.0	1.8	3.0		0.5	1.6	0.6			1.4	0.7	0.5	1.4	1.1
Tage nach Aufnahme	0.8	0.7	1.4	1.1	1.3	1.5	1.8	1.2	1.4	0.6	0.6	0.7	0.5	1.2	0.4	0.9	0.6	0.6	0.5	1.3
1	1.4	1.2	1.4	1.0	1.8	1.9	1.2	1.7	1.7	0.8	0.4	0.9	0.4	1.0	0.5	1.4	0.9	0.7	0.6	0.9
2	1.8	1.1	1.7	1.1	1.6	3.5	1.6	1.7	1.7	2.3	0.4	0.7	1.0	0.8	0.5	3.4	1.3	0.7	2.4	1.3
3	2.1	1.7	4.6	1.3	n.m.	3.9	1.9	1.9	3.0	1.9	0.8	0.8	3.9	1.2	0.6		2.1	0.7	1.0	2.0
4	1.9			1.4	1.5	3.5	1.8	1.7	1.6		0.8	1.2		1.4	0.5	0.8	0.6			1.7
5	2.1	1.5		1.1	1.6	3.4	1.4	2.0	3.9	0.9		0.7		1.4	0.5		0.5			1.6
6	1.3	1.7					1.3	2.3	2.4			1.9			0.6		0.6			2.3
7	2.5				1.2		1.3	4.0				2.4		1.4				0.6		1.8
8	2.3				1.0		2.0			0.8				1.2				1.4		
9	1.7						1.8							2.3				1.5		2.1
10					1.1		2.0							1.8				1.0		
11							1.4							2.3				0.9		1.9
12																		4.1		
13					1.5		2.9											1.5		
14														1.8				1.6		
15																				
16														1.5						
17																		1.1		
18														1.6						
19																				
20							2.0													
21																		0.6		
22																				
23					0.9															
24																				
25																				
26																				
27																				
28																				
29																				
30																				
31																				

Abkürzungen: n.m. = nicht meßbar

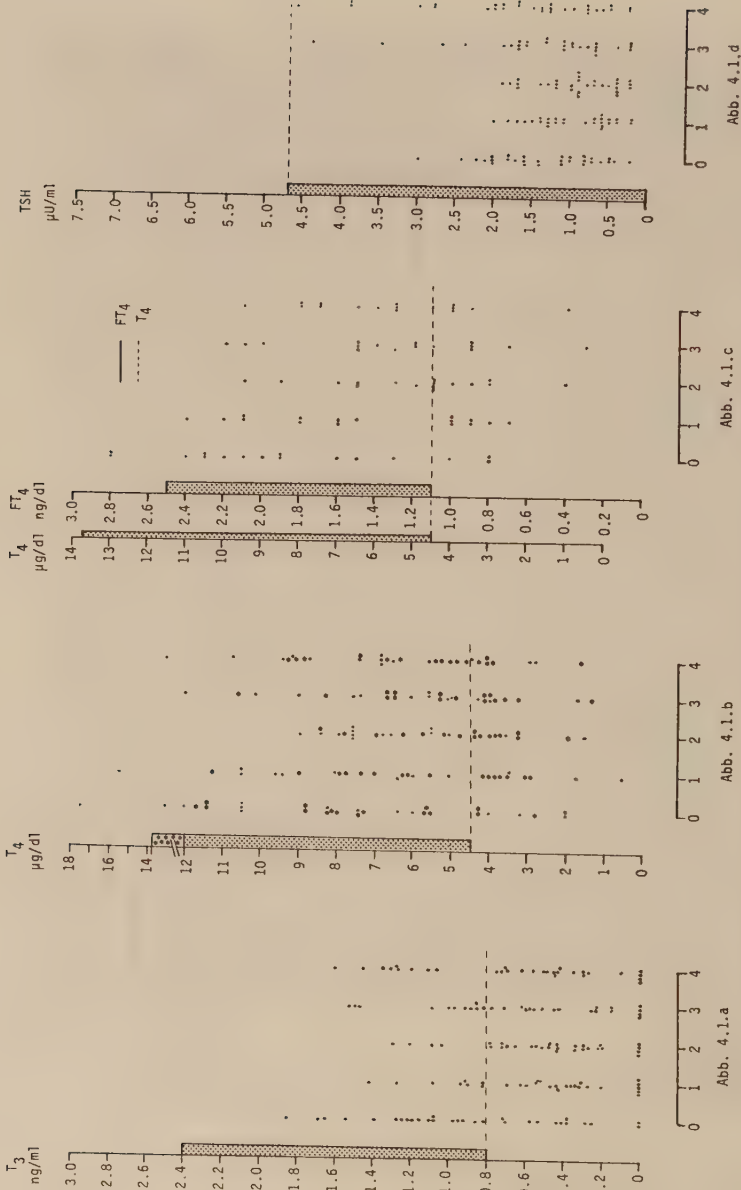


Abb. 4.1.a-d: Verhalten der Schilddrüsenparameter bei 30 Patienten mit mindestens 5-tägiger Beobachtungsdauer. FT₄ wurde bei 16 Patienten bestimmt. Die Normbereiche sind als Säulen am Rand dargestellt, untere bzw. obere Normgrenze als gestrichelte Linie gekennzeichnet. 0 = Aufnahmezeitpunkt, 1-4 = 1.-4. Tag nach Klinikaufnahme. Abb. 4.1.b: "mit T₄-RIA", "mit T₄-RIA" = mit "IMMO PHASE" bestimmte Werte

Die Konzentration von T_4 (Abb. 4.1.b) weist einen ähnlichen Kurvenverlauf auf: Obwohl 7 der 30 Patienten (= 23%) am Aufnahmetag subnormale T_4 -Konzentrationen zeigen, liegt der Mittelwert mit 7.8 $\mu\text{g/dl}$ nicht - wie derjenige von T_3 - in Nähe der unteren Normgrenze. Auch hier wird am 2. Tag nach Aufnahme mit 5.6 $\mu\text{g/dl}$ der niedrigste Wert erreicht, der aber den Normbereich nicht unterschreitet; an diesem Tag liegt T_4 bei 11 Patienten (= 37%) im hypothyreoten Bereich. Die Kurve steigt im folgenden wieder leicht an, doch liegt der Mittelwert des 4. Tages nach Klinikaufnahme mit 6.4 $\mu\text{g/dl}$ ebenfalls - wie schon bei T_3 beschrieben - unter demjenigen des Aufnahmetages.

Abb. 4.1.c zeigt das Verhalten von FT_4 bei 16 dieser 30 Patienten. Der Vergleich mit Abb. 4.1.b zeigt eine deutliche Parallelität des Verhaltens von T_4 und FT_4 , die auch in den individuellen Kurvenverläufen der einzelnen Patienten nachweisbar ist: Hier gehen Veränderungen der T_4 -Konzentration durchweg mit parallelen Veränderungen von FT_4 einher. Auch finden sich beide Parameter fast stets gemeinsam entweder über oder unter der Normgrenze; wo dies nicht der Fall ist, handelt es sich um Grenzwerte.

Der Mittelwert von FT_4 am Aufnahmetag beträgt 1.86 ng/dl , fällt bis zum 2. Tag nach Klinikaufnahme auf 1.21 ng/dl ab und erreicht am 4. Tag mit 1.33 ng/dl nicht den Ausgangswert. Am Aufnahmetag zeigen 3 der 16 Patienten (= 19%), am Tiefpunkt der Verlaufskurve 5 Patienten (= 31%) subnormale FT_4 -Konzentrationen.

Das Verhalten von TSH (Abb. 4.1.d) geht demjenigen von T_3 , T_4 und FT_4 parallel. Am Aufnahmetag liegt der Mittelwert bei 1.3 $\mu\text{U/ml}$, erreicht ebenso wie die Schilddrüsenhormone am 2. Tag nach Klinikaufnahme ein Minimum (0.9 $\mu\text{U/ml}$), um anschließend wieder anzusteigen. Hier liegt der Mittelwert am 4. Tag mit 1.7 $\mu\text{U/ml}$ über demjenigen des Aufnahmetages, doch erreicht keiner der 30 Patienten zu diesem Zeitpunkt die obere Normgrenze.

Die Veränderungen im Schilddrüsensystem dieser Patientengruppe an den ersten 5 Beobachtungstagen lassen sich also folgendermaßen zusammenfassen: Bereits am Aufnahmetag zeigt ein Teil der Patienten erniedrigte Konzentrationen von T_3 , T_4 und FT_4 , die Mittelwerte der

drei Hormone liegen jedoch im Normbereich. An den beiden folgenden Tagen fallen die Kurven ab, um am 3. und 4.Tag nach Aufnahme wieder leicht anzusteigen; dabei bleiben die Mittelwerte von T_4 und FT_4 in der Norm, während T_3 im Durchschnitt bis auf hypothyreote Werte abfällt. TSH zeigt einen Kurvenverlauf, der demjenigen der Schilddrüsenhormone parallel geht.

Ein solches Verhalten der Schilddrüsenparameter - fehlender TSH-Anstieg trotz fallender Schilddrüsenhormonspiegel, im Gegenteil sogar leichtes Absinken von TSH und gleichzeitiger Wiederanstieg von TSH und Schilddrüsenhormonen - entspricht der Laborkonstellation einer sekundären Hypothyreose. Ob die beschriebenen Veränderungen in diesem Sinne interpretiert werden dürfen, soll später erörtert werden (vgl. 4.1.6.)

Abb. 4.2.a - d zeigt die Befunde bei einer 2.Gruppe von 8 Patienten (ausschließlich Frauen im Alter zwischen 23 und 56 Jahren), die über einen längeren Zeitraum (mindestens 10 Tage einschließlich Aufnahme-tag) beobachtet werden konnten. Hier sollte das Verhalten der Schilddrüsenparameter auch in einer späteren Krankheitsphase untersucht werden. Die Konzentration von FT_4 wurde bei 4 der 8 Patienten gemessen.

Der Vergleich mit Abb. 4.1. macht deutlich, daß sich das Verhalten der Schilddrüsenparameter bis zum 4.Tag nach Klinikaufnahme in beiden Patientengruppen nur wenig unterscheidet, wenn auch T_4 und FT_4 ihr Minimum erst einen Tag später erreichen als bei dem in Abb. 4.1. dargestellten Kollektiv. Insbesondere fällt auch hier die mittlere T_3 -Konzentration auf subnormale Werte ab (Minimum 0.42 ng/ml), während T_4 am Tiefpunkt der Verlaufskurve mit 5.6 µg/dl im Normbereich liegt. Der Tatsache, daß FT_4 am 3.Tag nach Aufnahme mit einem Mittelwert von 1.08 ng/dl die Normgrenze geringfügig unterschreitet, ist aufgrund der geringen Fallzahl (4 Pat.) wohl keine allzu große Bedeutung beizumessen.

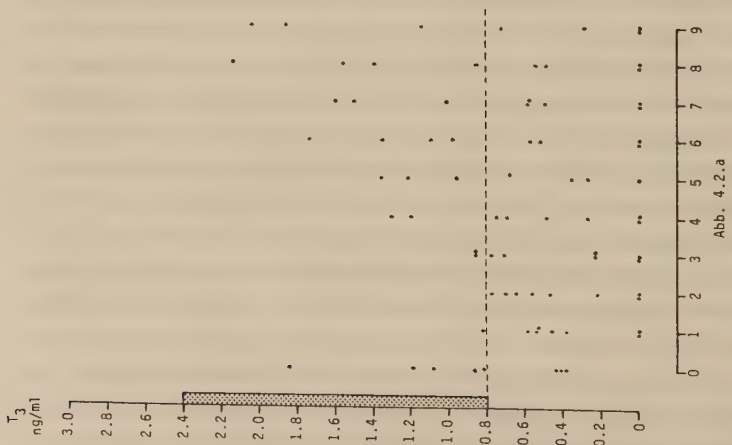
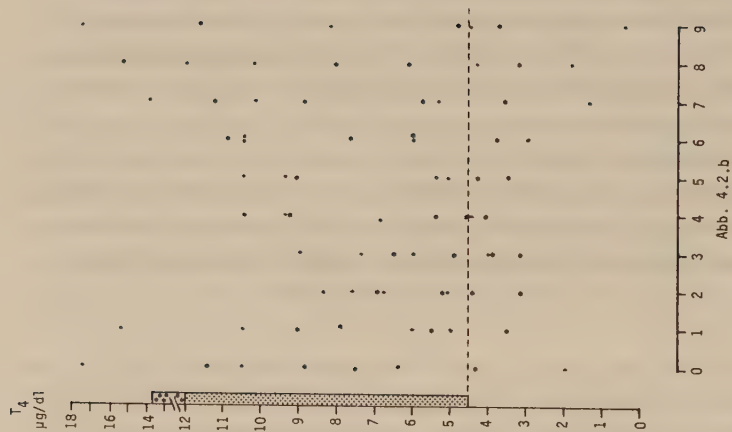
Die schon bei der oben beschriebenen Gruppe gegen Ende des Beobachtungszeitraums erkennbare Tendenz zur Normalisierung der Hormonkonzentrationen setzt sich an den folgenden Tagen fort. Am 8. und 9.Tag nach Klinikaufnahme liegt T_3 im unteren Normbereich und hat das Niveau des Aufnahmetages wieder erreicht. Die Mittelwerte von T_4 und

FT_4 sind zwar auch angestiegen, liegen jedoch noch unter denjenigen des Aufnahmetages, obwohl ja auch diese angesichts der Häufigkeit von Hormonkonzentrationen, die unter der Normgrenze liegen, schon als erniedrigt angesehen werden müssen. Es ist also bei dieser Patientengruppe zwar eine deutliche Tendenz zum Wiederanstieg der Schilddrüsenhormone in der späteren Krankheitsphase erkennbar; dennoch kann auch am 9.Tag nach Aufnahme noch nicht von einer Normalisierung gesprochen werden.

Die TSH-Konzentrationen (Abb. 4.2.d), die ähnlich wie bei der ersten Patientengruppe nach primärem Absinken bis zum 4.Tag auf einen Mittelwert von $1.5 \mu U/ml$ steigen, zeigen an den folgenden Tagen keinen weiteren, mit den Schilddrüsenhormonen parallel gehenden Anstieg mehr, sondern weisen wieder eine fallende Tendenz auf.

Eine solche Darstellung von Veränderungen im Schilddrüsensystem als Mittelwertskurve bringt zwei Nachteile mit sich: Zum einen erreichen die Patienten den Tiefpunkt ihrer Verlaufskurve zu sehr unterschiedlichen Zeitpunkten. Die niedrigste Hormonkonzentration im Krankheitsverlauf wurde im allgemeinen im Zeitraum zwischen Aufnahmetag und 5.Tag nach Klinikaufnahme beobachtet; die T_4 -Konzentration erreichte bei 2 Patienten ihr Minimum gar erst am 9. bzw. 10.Tag. Infolgedessen kommen die zum Teil sehr eindrucksvollen Verminderungen der Hormonkonzentrationen der einzelnen Patienten im Krankheitsverlauf in der Mittelwertskurve nur bedingt zum Ausdruck.

Zum anderen sind in den beiden beschriebenen Gruppen am 4. bzw. am 9.Tag nach Aufnahme jeweils Patienten enthalten, deren klinische Situation nicht vergleichbar ist. Während ein Teil schon am gleichen Tag aus intensivmedizinischer Behandlung entlassen werden konnte, bedurften andere Patienten zu diesem Zeitpunkt noch sehr intensiver Therapiemaßnahmen. Das Verhalten des Mittelwerts ist unter diesen Bedingungen wenig geeignet, die Beziehung von Schilddrüsenparametern und klinischem Bild deutlich zu machen.



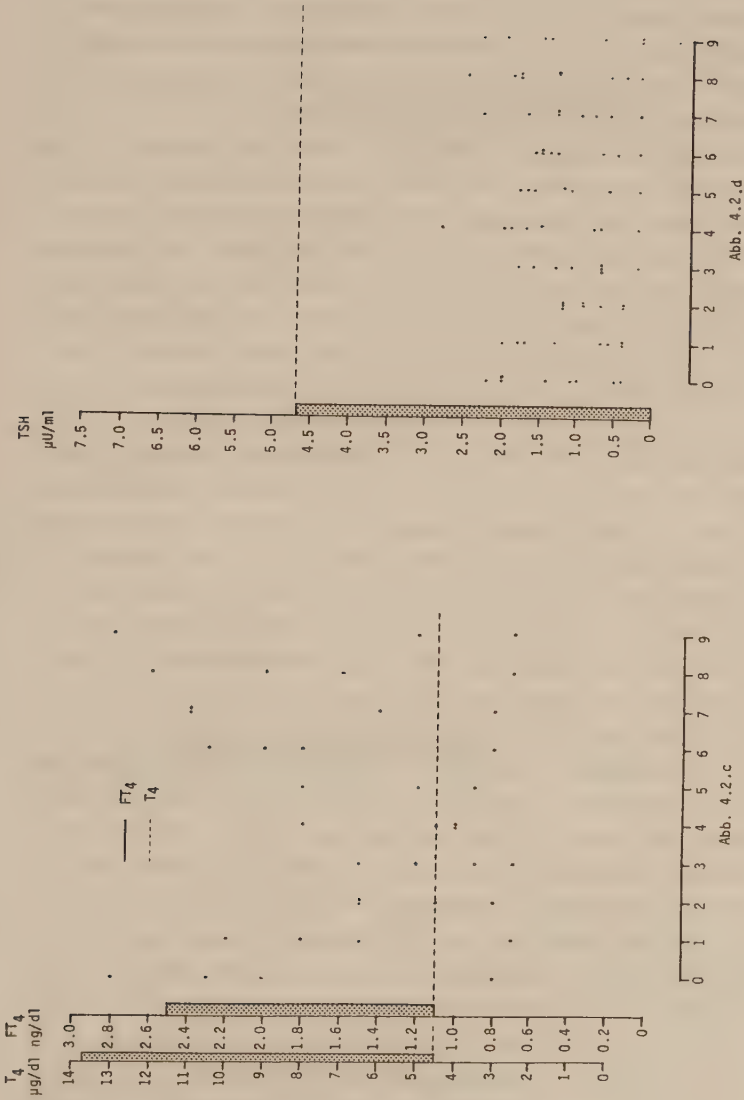


Abb. 4.2.a - d: Verhalten der Schilddrüsenparameter bei 8 Patienten mit mindestens 10-tägiger Beobachtungsdauer. FT₄ wurde bei 4 der 8 Patienten bestimmt. Weitere Erläuterungen siehe Abb. 4.1.

Es wurde deshalb das Verhalten von T_3 , T_4 , FT_4 und TSH bei der schon in Abb. 4.1. dargestellten Patientengruppe mit mindestens 5-tägiger Beobachtungsdauer untersucht, indem die Werte des Aufnahmetages, die am tiefsten Punkt der individuellen Verlaufskurven gemessenen und die höchsten im Anschluß an den Tiefpunkt beobachteten Hormonkonzentrationen unabhängig vom Zeitpunkt ihres Auftretens aufgetragen wurden. Das Ergebnis ist in Abb. 4.3.a - d wiedergegeben.

Es wird deutlich, daß die Hormonkonzentrationen der einzelnen Patienten im Krankheitsverlauf stärker abfallen als dies in Abb. 4.1. zum Ausdruck kommt. Die durchschnittlich erreichte niedrigste T_3 -Konzentration beträgt 0.36 ng/ml und liegt damit weit unter der Normgrenze. Während die Mittelwerte von T_4 und FT_4 an den einzelnen Tagen stets im Normbereich bleiben (vgl. Abb. 4.1.b und 4.1.c), liegen die durchschnittlichen Tiefstwerte mit 4.0 µg/dl für T_4 und 0.99 ng/dl für FT_4 unter der Norm, allerdings in deutlich geringerem Ausmaß als T_3 .

Des weiteren stützen die in Abb. 4.3. dargestellten Ergebnisse die Annahme, daß die Verminderung der Schilddrüsenhormon-Konzentrationen, die in der Akutphase schwerer exogener Intoxikationen zu beobachten ist, vorübergehender Natur ist. Die im Anschluß an den primären Abfall beobachteten maximalen Werte von T_3 , T_4 und FT_4 liegen im Durchschnitt höher als die des Aufnahmetages. In einigen Fällen kommt es sogar zu einer den Normbereich übersteigenden Reaktion der T_4 - und FT_4 -Konzentration, wie aus Abb. 4.3.b und 4.3.c hervorgeht. Ein erhöhter T_3 -Wert gegen Ende des Beobachtungszeitraums war dagegen nur bei Pat. S.Z. (Nr.36) nachweisbar, die in dem hier beschriebenen Patientenkollektiv nicht enthalten ist, da sie bereits am 3.Tag nach Klinikaufnahme wieder entlassen werden konnte; der Anstieg von T_3 bis über den Normbereich hinaus könnte möglicherweise durch die bei der Patientin bestehende Schwangerschaft erklärt werden.

Abb. 4.3.d zeigt erneut, daß es nach primärem leichten Absinken zu einem Anstieg der TSH-Konzentration kommt. Trotz der Häufigkeit erniedrigter T_3 - und T_4 -Konzentrationen wurde jedoch nur in 2 Fällen ein Anstieg von TSH bis über die Normgrenze hinaus beobachtet: Bei Pat. G.N.(Nr.16), der aufgrund fehlender Aufnahmewerte und kurzer Beobachtungsdauer nicht in Abb. 4.1. und 4.3. dargestellt ist, kam es am Entlassungstag bei subnormaler T_3 - und nicht meßbarer T_4 -Kon-

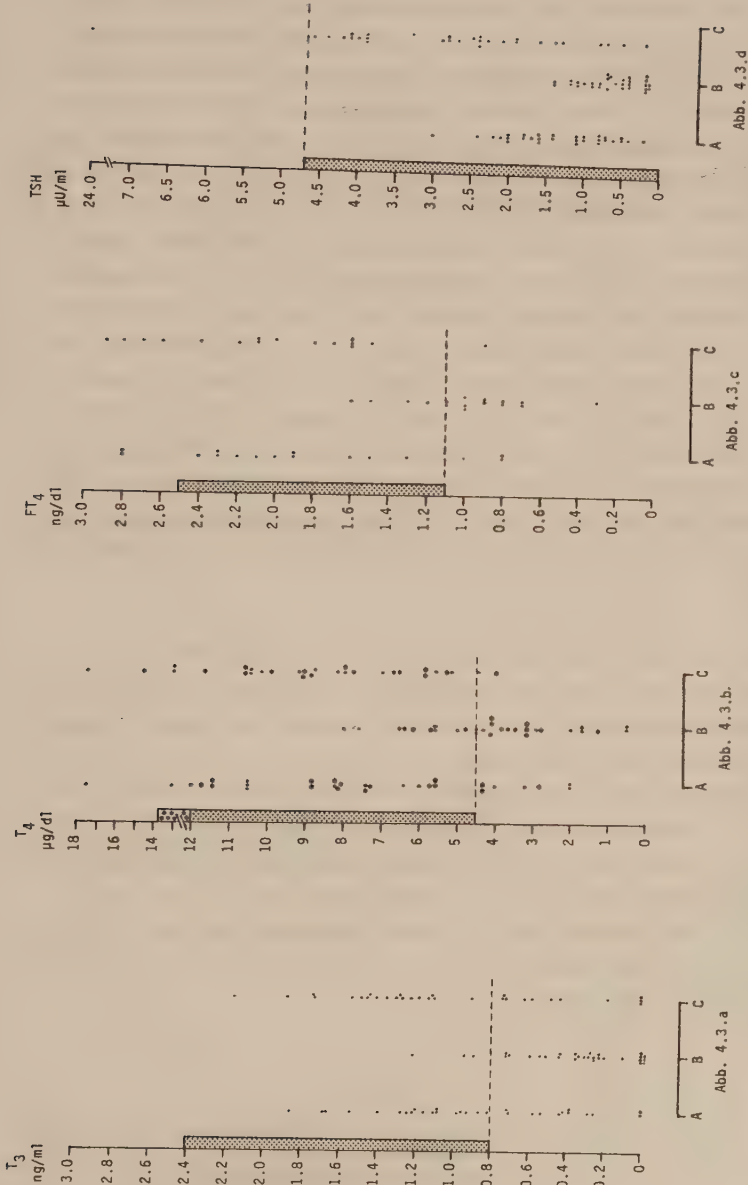


Abb. 4.3.a - d: Verhalten der Schilddrüsenparameter bei 30 Patienten mit mindestens 5-tägiger Beobachtungsdauer unabhängig von der Länge des Krankheitsverlaufs.

A = Aufnahmetag, B = Minimalwerte, C = Maximum des Wiederanstiegs; weitere Erläuterungen siehe Abb. 4.1.

zentration zu einem Anstieg von TSH auf $6.3 \mu\text{U/ml}$. Pat. A.H. (Nr. 6) zeigte im Zusammenhang mit dem Wiederanstieg der Schilddrüsenhormone - T_3 und T_4 waren zwischenzeitlich auf nicht meßbare Werte abgefallen - eine über mehrere Tage anhaltende Steigerung der TSH-Konzentration bis auf maximal $24 \mu\text{U/ml}$. Dieser Extremwert beeinflußt in erheblichem Maße den Mittelwert der höchsten gemessenen TSH-Konzentrationen. Der durchschnittliche Höchstwert der übrigen 29 Patienten, der bei $2.6 \mu\text{U/ml}$ liegt, läßt jedoch ebenfalls einen deutlichen Anstieg erkennen. Es ist auffällig, daß bei beiden Patienten, bei denen TSH bis über die Normgrenze anstieg, die T_4 -Konzentration zuvor auf nicht meßbare Werte gesunken war, was bei insgesamt nur 4 Patienten der Fall war. In einem der beiden anderen Fälle (Pat. I.P., Nr. 18) stand nach Erreichen dieses niedrigen T_4 -Werts leider kein Serum mehr zur Verfügung. Im anderen Fall (Pat. C.K., Nr. 10) konnte trotz zwischenzeitlich nicht meßbarer T_3 - und T_4 -Konzentrationen an den folgenden Tagen kein TSH-Anstieg beobachtet werden. Es zeigt sich also unter diesem Aspekt ein uneinheitliches Verhalten, so daß die Ursache des extremen TSH-Anstiegs, wie er bei Pat. A.H. beobachtet wurde, unklar bleibt.

Um noch deutlicher das Verhalten der Schilddrüsenparameter in Abhängigkeit vom klinischen Bild zu demonstrieren, wurden alle Patienten, die vom Aufnahmetag bis zum Entlassungstag beobachtet werden konnten, gesondert untersucht. Das Ergebnis (vgl. Abb. 4.4.a - d) bestätigt die schon aufgrund der oben dargestellten Befunde gemachte Annahme, daß es mit klinischer Besserung zu einer Normalisierung der Hormonkonzentrationen kommt. Die Durchschnittswerte von T_3 und T_4 liegen am Entlassungstag über dem Niveau des Aufnahmetages, FT_4 hat das Ausgangsniveau wieder erreicht. Auch in dieser Patientengruppe ist ein deutlicher TSH-Anstieg nach in der Anfangsphase niedrigen TSH-Werten erkennbar (vgl. Abb. 4.4.d).

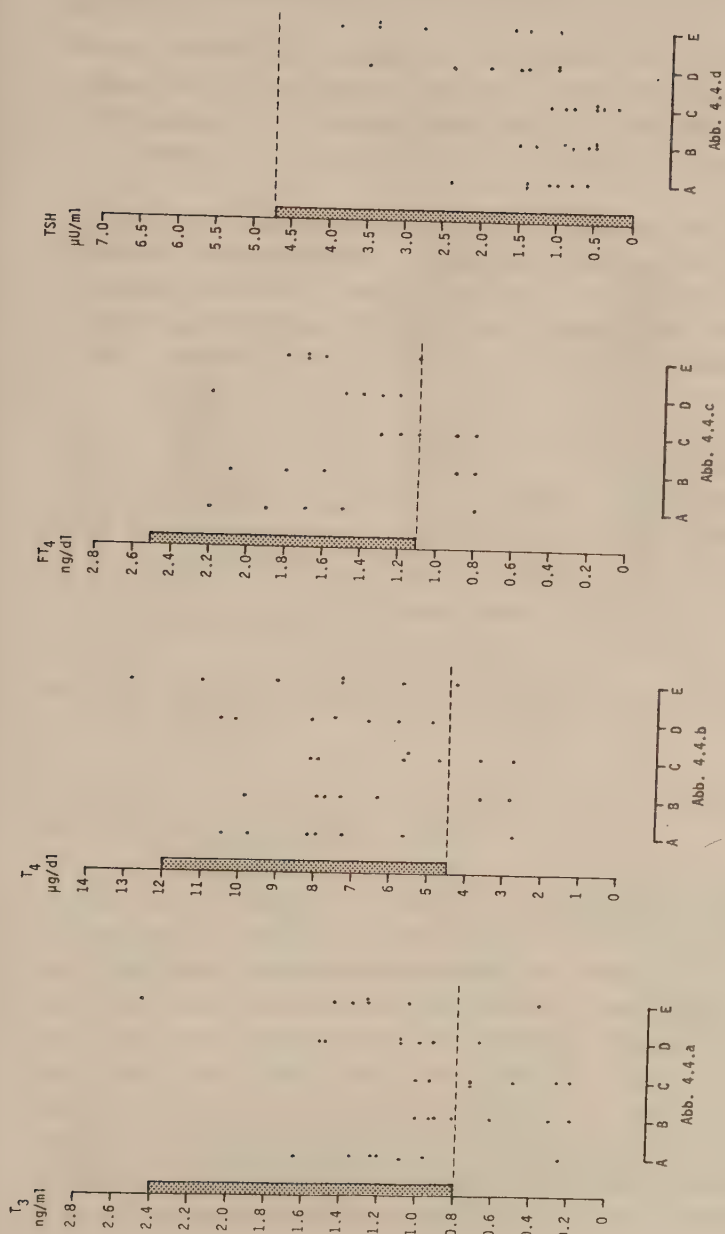


Abb. 4.4.a - d: Verhalten der Schilddrüsenparameter bei 7 Patienten, die vom Aufnahmetag bis zum Entlassungstag beobachtet werden konnten. FT₄ wurde bei 4 der 7 Patienten bestimmt.
 A = Aufnahmetag, B = 1 Tag nach Klinikaufnahme, C = Minimalwerte, D = Tag vor Entlassung, E = Entlassungstag
 Weitere Erläuterungen siehe Abb. 4.1.

4.1.2. Die Häufigkeit subnormaler Konzentrationen von T_3 , T_4 und FT_4

Einen Überblick über die absolute und prozentuale Häufigkeit subnormaler Konzentrationen von T_3 , T_4 und FT_4 gibt Tab. 4.2. Hier wurden alle Patienten berücksichtigt, also auch die, die über weniger als 5 Tage (aber über mindestens 3 Tage) beobachtet werden konnten.

Es zeigt sich auch hier - wie schon in den Mittelwertskurven der in den Abb. 4.1. und 4.2. beschriebenen Patientengruppen -, daß die Blutkonzentrationen von T_3 im Rahmen schwerer Schlafmittelvergiftungen stärkere Veränderungen erfahren als die von T_4 und FT_4 . Sowohl am Aufnahmetag als auch an den folgenden 10 Tagen wurde für T_3 im

Werte unterhalb des Normbereichs:		T_3		T_4		FT_4	
		abs.	%	abs.	%	abs.	%
Aufnahmetag		14	42	8	24	3	18
Tage nach Aufnahme	1	25	66	12	32	8	38
	2	31	78	13	33	5	24
	3	23	62	14	38	6	29
	4	25	69	8	22	6	30
	5	20	71	3	11	2	13
	6	14	58	4	17	2	14
	7	12	63	2	11	1	11
	8	6	40	4	27	1	13
	9	5	45	3	27	1	17
	10	4	40	3	30	0	0
Tag vor Entlassung		5	29	2	12	1	8
Entlassungstag		2	22	2	22	0	0
Tiefpunkt der Verlaufskurve		34	85	24	60	12	57
Meßwerte insgesamt		194	60	82	25	36	20

Tab. 4.2.: Häufigkeit subnormaler Konzentrationen von T_3 , T_4 und FT_4 . Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die Anzahl der am entsprechenden Tag vorliegenden Meßwerte. Bei der absoluten Häufigkeit subnormaler FT_4 -Konzentrationen ist zu berücksichtigen, daß FT_4 nur bei 21 der 40 Patienten bestimmt wurde.

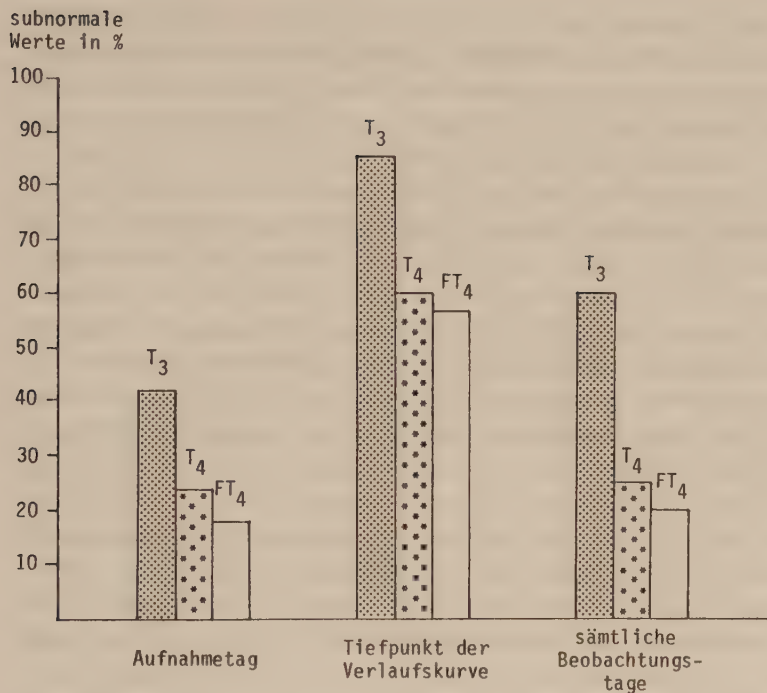


Abb. 4.5.: Häufigkeit subnormaler Konzentrationen von T_3 , T_4 und FT_4 .

Vergleich mit T_4 und FT_4 eine größere Anzahl von Werten beobachtet, die im hypothyreoten Bereich liegen.

Die Häufigkeit erniedrigter Hormonkonzentrationen, die im Krankheitsverlauf gemessen wurden, ist bemerkenswert: Von den 40 Patienten weisen 34 (= 85%) im Beobachtungszeitraum über kürzere oder längere Zeit T_3 -Konzentrationen auf, die unter der Normgrenze liegen; T_4 erreicht bei 60%, FT_4 bei 57% der Patienten den hypothyreoten Bereich (vgl. Abb. 4.5.). Nur bei 5 Patienten wurden zu keinem Zeitpunkt erniedrigte T_3 - oder T_4 -Konzentrationen festgestellt, wobei hier in einem Fall (Pat. S.Z., Nr.36) aufgrund einer bestehenden Schwangerschaft von einem erhöhten Grundniveau der Hormonkonzentrationen auszugehen ist. Die individuellen Kurven dieser 5 Patienten zeigen aber

ebenfalls den typischen Verlauf mit in der Anfangsphase fallenden und später wieder ansteigenden T_3 - und T_4 -Konzentrationen. Man kann also festhalten, daß bei keinem der 40 Patienten im Verlauf der akuten Intoxikation das Schilddrüsensystem unbeeinflußt bleibt.

Die Konzentrationen von T_3 sind im Vergleich mit denjenigen von T_4 nicht nur bei einer größeren Anzahl von Patienten erniedrigt, sondern bleiben im Schnitt auch über einen längeren Zeitraum unter der Normgrenze. So liegen von den Meßergebnissen der insgesamt 323 Beobachtungstage für T_3 60%, für T_4 dagegen nur 25% im hypothyreoten Bereich; bei den 179 durchgeführten FT_4 -Messungen wurden in 20% erniedrigte Werte festgestellt (vgl. Abb. 4.5.). Hieraus läßt sich errechnen, daß T_3 durchschnittlich 2.4 mal so lange unter der Normgrenze bleibt wie T_4 .

Aus Tab. 4.2. geht außerdem hervor, daß trotz der oben beschriebenen Tendenz zum Wiederanstieg der Hormonkonzentrationen mit klinischer Besserung auch kurz vor oder bei Entlassung aus intensivmedizinischer Behandlung noch Normabweichungen festzustellen sind: Von 17 Patienten, die mindestens bis zum Tag vor der Entlassung beobachtet werden konnten, zeigen zu diesem Zeitpunkt 5 Patienten (= 29%) erniedrigte T_3 -Konzentrationen, 2 Patienten (= 12%) erniedrigte T_4 -Konzentrationen. Am Entlassungstag liegen T_3 und T_4 jeweils bei 2 der 9 Patienten, bei denen noch Blutproben zur Verfügung standen, unter der Norm (= 22%).

Es zeigt sich jedoch bei näherer Betrachtung, daß auch in diesen Fällen mit einiger Wahrscheinlichkeit eine weitere Normalisierung zu erwarten ist: Bei den meisten Patienten, bei denen noch erniedrigte T_3 - oder T_4 -Werte nachweisbar sind, weist das entsprechende Hormon an den Vortagen bereits eine steigende Tendenz auf. Außer bei einem Patienten zeigt sich bei allen ein deutlicher Anstieg von TSH, der im weiteren Verlauf auch ein Ansteigen von T_3 und T_4 erwarten läßt.

Eine Patientin (M.F., Nr.25), die nach der Verlegung auf eine psychiatrische Abteilung bei körperlichem Wohlbefinden über einen Zeitraum von 19 Tagen weiter kontrolliert werden konnte, wies am Tag der Entlassung aus intensivmedizinischer Behandlung noch eine leicht er-

niedrigste T_4 -Konzentration auf, nachdem T_4 am Vortag schon bis in den Normbereich gestiegen war. 2 Tage nach Entlassung waren jedoch alle Schilddrüsenparameter im Bereich der Norm und blieben im weiteren Verlauf normal.

Es fand sich kein Fall, bei dem nicht entweder eine steigende Tendenz der Hormonkonzentrationen oder ein Anstieg von TSH auf eine weitere Normalisierungstendenz nach Ende des Beobachtungszeitraums hingedeutet hätte.

Alle Ergebnisse deuten also darauf hin, daß es sich bei den im Rahmen schwerer Schlafmittelvergiftungen mit großer Regelmäßigkeit auftretenden Veränderungen im Hypophysen-Schilddrüsen-System um reversible Störungen handelt, die mit Besserung des klinischen Bildes wieder abklingen. Die erhobenen Befunde geben keinen Hinweis darauf, daß es bei irgendeinem Patienten zu einer bleibenden Störung der Schilddrüsenfunktion gekommen wäre.

4.1.3. Das Verhalten der Schilddrüsenparameter bei verstorbenen Patienten

Von den 40 Patienten verstarben 4 Frauen (Alter 27 - 59 Jahre) zwischen dem 3. und 15. Tag nach Aufnahme in das Reanimationszentrum. Die Verlaufskurven der gemessenen Schilddrüsenparameter dieser Patienten sind in Abb. 4.6. wiedergegeben.

Die erste Patientin (B.N., Nr.15) wies bei Klinikaufnahme eine soporöse Bewußtseinslage auf. Am nächsten Tag kam es zu einer plötzlichen Asystolie, die eine Reanimation erforderlich machte. In der Folge verfiel die Patientin in ein tiefes Koma, aus dem sie nicht mehr erwachte; es bestand der Verdacht auf einen schweren hypoxischen Hirnschaden. Sie verstarb schließlich am 5. Tag nach Klinikaufnahme. Als Todesursache wurde bei der Sektion "Rechtsherzversagen bei lappenfüllender Herdpneumonie" festgestellt.

Die 2. Patientin (M.M., Nr.14) verstarb am 4. Tag nach Klinikaufnahme, nachdem zwischenzeitlich zweimal Kammerflattern aufgetreten war und die Patientin kurz vor ihrem Tod hatte reanimiert werden müssen, als

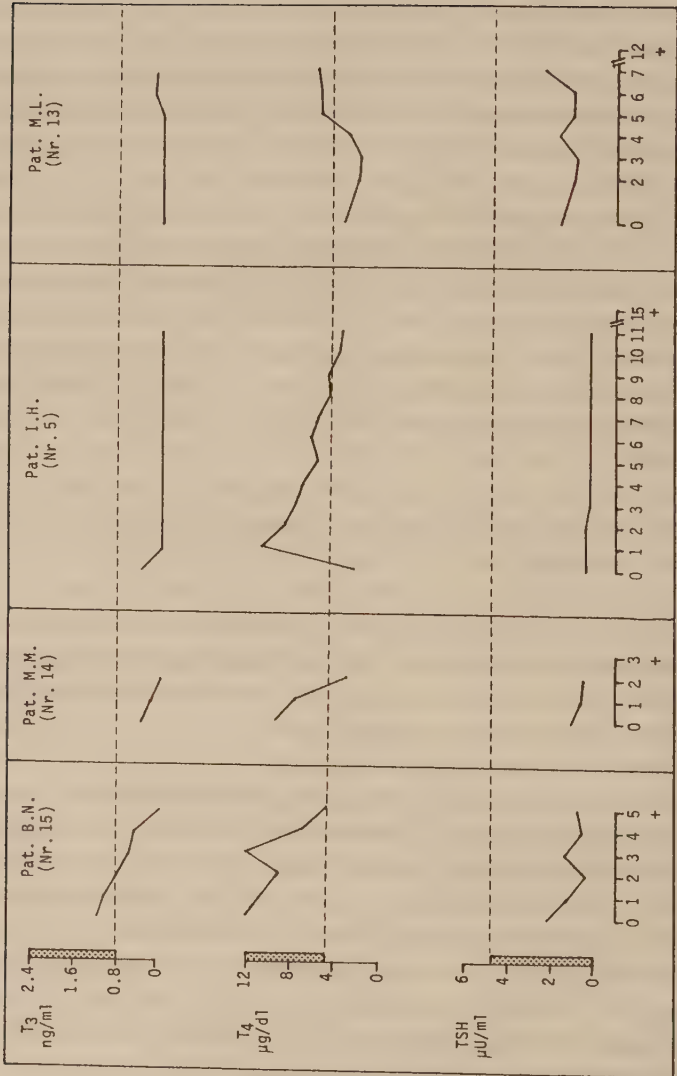


Abb. 4.6.: Verhalten der Schilddrüsenparameter bei 4 verstorbenen Patienten.
+ = Todestag; weitere Erläuterungen siehe Abb. 4.1.

es während einer Umintubation zur Bradykardie kam; diese Reanimationsversuche waren jedoch nur von kurzfristigem Erfolg.

Bei der 3.Patientin (I.H., Nr.5), bei der schon bei Klinikaufnahme der Verdacht auf einen schweren, hypoxisch bedingten Hirnschaden bestand, traten im Krankheitsverlauf mehrere Komplikationen auf (Pneumothorax, Schocklunge, akutes Nierenversagen, Ikterus, Sepsis). Die Patientin verstarb schließlich am 15.Tag, als es beim Versuch einer Retracheotomie wegen Tracheostoma-Blutung zur plötzlichen Asystolie kam.

Diese 3 Patienten weisen einen ähnlichen Verlauf der Schilddrüsenparameter auf: T_3 fällt bis auf nicht meßbare Werte ab; die T_4 -Konzentration zeigt ebenfalls ein progredientes Absinken bis zur Normgrenze oder darunter. TSH sinkt in der Anfangsphase geringfügig und ist im folgenden im untersten Normbereich oder gar nicht mehr zu messen. Für keinen der Parameter ist gegen Ende des Beobachtungszeitraums ein Wiederanstieg erkennbar, wie er für die Gesamtheit der untersuchten Patienten anhand der beiden oben beschriebenen Kollektive (vgl. 4.1.1.) gezeigt werden konnte. Ein solches Verhalten - niedriges TSH bei subnormalen T_3 - und T_4 -Konzentrationen ohne Wiederanstieg der 3 Hormone im Krankheitsverlauf - wurde von Heinen u.a.(1) als "sekundäre Hypothyreose ohne Remission" bezeichnet.

Die 4.Patientin (M.L., Nr.13) zeigt dagegen ein etwas abweichendes Verhalten. Diese Patientin wurde aus einem anderen Krankenhaus übernommen, wo sie am Vortag bewußtlos eingeliefert worden war. Dort war eine Aspirationspneumonie festgestellt worden, und im weiteren Verlauf war es zum Auftreten eines beidseitigen Pneumothorax mit Verletzung des Lungenparenchyms und zur Entwicklung einer Schocklunge gekommen. Die Komplikationen von seiten der Atmung bestimmten im folgenden das klinische Bild. Die Patientin verstarb am 12.Tag nach Aufnahme in das Reanimationszentrum, nachdem am Vortag aufgrund des therapieresistenten Pneumothorax noch eine Thorakotomie vorgenommen worden war. Als Todesursache wurde "protrahiertes Rechtsherzversagen bei Pneumonie und respiratorischer Insuffizienz" angegeben.

(1) E.Heinen, J.Herrmann u.a.: Sekundäre Hypothyreose und ihre Beziehung zur Prognose ..., a.a.O.

Am Aufnahmetag war T_3 bei dieser Patientin nicht meßbar, T_4 lag im hypothyreoten Bereich und sank an den folgenden Tagen noch weiter ab. Im weiteren Verlauf besserte sich zwar die Bewußtseinslage der Patientin, so daß sie am 5.Tag nach Aufnahme voll ansprechbar war; die pulmonale Situation war jedoch unverändert schlecht. Dennoch kam es ab dem 4.Tag zu einem Wiederanstieg von T_4 bis in den Normbereich, und am 7.Tag ist auch ein leichtes Ansteigen von TSH erkennbar. An den folgenden 5 Tagen stand kein Serum mehr zur Verfügung, so daß über das Verhalten der Schilddrüsenparameter in der dem Tod der Patientin unmittelbar vorausgehenden Phase keine Aussage gemacht werden kann. Infolgedessen muß unklar bleiben, ob es sich hier wirklich um einen andersartigen Verlaufstyp handelt oder nur um einen intermittierenden Anstieg der Hormonkonzentrationen, wie er auch in den Kurven einiger anderer Patienten nachweisbar ist.

4.1.4. Das Verhalten von reverse- T_3 (rT_3)

Wie einleitend ausführlicher geschildert, ist rT_3 ebenso wie T_3 ein hauptsächlich in den peripheren Geweben gebildetes Produkt der T_4 -Monodejodination, dessen biologische Bedeutung bisher unbekannt ist. Das Verhalten dieses Hormons wurde bei 6 Patienten (4 Frauen und 2 Männer, Alter 21-55 Jahre) untersucht. Die Ergebnisse sind - zusammen mit der T_3 -Konzentration der entsprechenden Patienten - in Tab. 4.3. wiedergegeben. Vom klinischen Aspekt her wiesen diese 6 Patienten keine grob auffälligen Unterschiede auf.

Vergleicht man den Verlauf von T_3 und rT_3 bei den einzelnen Patienten, so zeigt sich kein einheitliches Verhalten. Bei 4 Patienten finden sich spiegelbildliche Veränderungen der beiden Hormone: Während T_3 den typischen Verlauf mit primärem Absinken bis auf meist hypothyreote Werte und anschließendem Wiederanstieg zeigt, steigt die Konzentration von rT_3 zu Beginn an und fällt im folgenden wieder ab. Die Mittelwerte dieser 4 Patienten bis zum 4.Tag nach Klinikaufnahme sind in Abb. 4.7.a wiedergegeben; die Zunahme der durchschnittlichen T_3 -Konzentration am 3.Tag ist im wesentlichen dadurch bedingt, daß es bei der schon häufiger erwähnten schwangeren Patien-

Tab. 4.3.: T_3 und rT_3 bei 6 Patienten mit schweren Schlafmittelvergiftungen

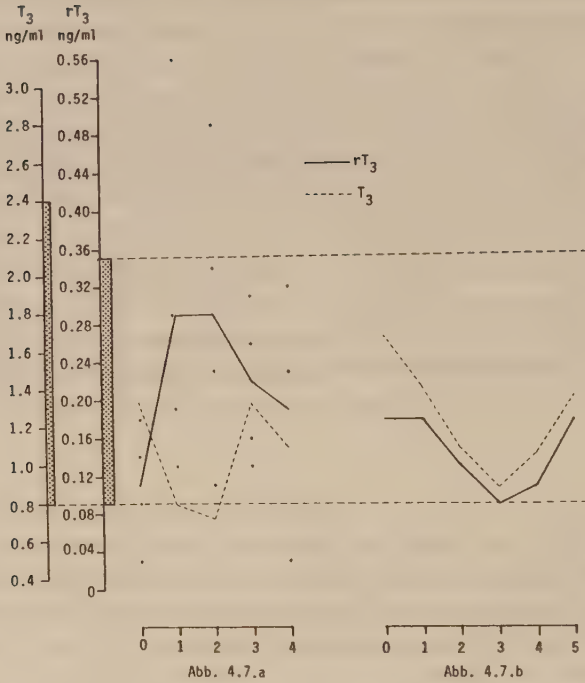
Pat. Nr.	31		32		33		35		36		40	
	T_3	rT_3	T_3	rT_3	T_3	rT_3	T_3	rT_3	T_3	rT_3	T_3	rT_3
Aufnahmetag	1.68	0.18	1.54	0.03	1.24	0.14			1.36	0.18	1.19	0.09
Tage nach Aufnahme												
1	1.42	0.18	0.69	0.13	0.91	0.29	0.93	0.17	1.01	0.19	0.59	0.56
2	1.09	0.13	0.44	0.11	0.72	0.49	1.17	0.09	1.10	0.23	0.65	0.34
3	0.89	0.09	0.45	0.13	1.53	0.31	0.85	0.19	2.47	0.16	0.86	0.26
4	1.07	0.11	0.71	0.03	1.27	0.32	0.94	0.24			1.31	0.23
5	1.27	0.18	0.67	0.03			1.59	0.30			1.22	0.18
6			0.50	0.09			1.35	0.43			1.74	0.14
7			1.31	0.03			1.58	0.27			1.51	0.14
8			1.44	0.03							1.57	0.20
10											1.51	0.15
12											1.55	0.13

tin S.Z.(Nr.36) an diesem Tag (gleichzeitig dem Entlassungstag) zu einem starken Anstieg von T_3 bis über die obere Normgrenze kam. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache ist der spiegelbildliche Verlauf von T_3 und rT_3 in Abb. 4.7.a gut erkennbar.

In Abb. 4.7.b ist das Verhalten der beiden Hormone bei der Patientin K.F.(Nr.31) dargestellt. Es zeigt sich hier das völlige Gegenteil, nämlich ein deutlich paralleler Verlauf der beiden Kurven.

Bei dem Patienten G.K.(Nr.35) schließlich findet sich keine eindeutige Beziehung zwischen dem Verhalten von T_3 und rT_3 , sondern ein phasenweise spiegelbildlicher, phasenweise paralleler Kurvenverlauf. Obwohl es also in der Mehrzahl der Fälle gleichzeitig mit dem Abfall der T_3 -Konzentration zu einem Anstieg von rT_3 kommt, wird doch deutlich, daß sich nicht alle Patienten in dieses Schema einordnen lassen.

Auch in bezug auf die absolute Höhe der rT_3 -Konzentration stellen die 6 Patienten keine homogene Gruppe dar. In 3 Fällen kommt es im Krankheitsverlauf zu einem steilen Anstieg von rT_3 bis über die Normgrenze. Pat. S.M.(Nr.32) dagegen zeigt zwar ein spiegelbildliches



Verhalten beider Hormone, doch bewegt sich die Konzentration von rT_3 auf einem sehr niedrigen Niveau und liegt an den meisten Tagen unter der Normgrenze. Die beiden übrigen Patienten zeigen während des gesamten Verlaufs Werte im Bereich der Norm.

Die Anzahl der Patienten, bei denen rT_3 bestimmt werden konnte, ist zu gering, um nach möglichen Ursachen des unterschiedlichen Verhaltens (z.B. Alter, Geschlecht, Art der eingenommenen Substanzen) zu differenzieren

4.1.5. Das Verhalten der Schilddrüsenhormone in Abhängigkeit von bestimmten Parametern

4.1.5.1. Art der eingenommenen Gifte

In der Literatur gibt es Hinweise auf eine Beeinflussung des SchilddrüSENSsystems durch Barbiturate (vgl. 1.4.1.) und möglicherweise auch durch Benzodiazepine (vgl. 1.4.2.). Es wurde deshalb das Verhalten der Schilddrüsenparameter bei Patienten mit und ohne Barbiturat- bzw. Benzodiazepineinnahme verglichen; das Ergebnis ist in Tab. 4.4. wiedergegeben.

Auch über andere Substanzen, die bei einigen Patienten nachgewiesen wurden (Psychopharmaka, Salicylate, Aminophenazon, Antiepileptika), gibt es Berichte über mögliche Nebenwirkungen auf das SchilddrüSENSsystem (vgl. 1.4.2. und 1.4.3.); die Anzahl der Patienten, die diese Pharmaka eingenommen hatten, war jedoch zu gering, um deren Einfluß statistisch zu prüfen.

Der Vergleich der Patienten mit und ohne Barbiturateinnahme zeigt, daß die Patienten, bei denen Barbiturate nachgewiesen wurden, am Aufnahmetag tendenziell niedrigere T_3 -Konzentrationen aufweisen als die übrigen Patienten. T_4 ist in der Barbituratgruppe sogar signifikant niedriger, wenngleich sich der Unterschied nur auf dem 5%-Niveau sichern läßt. Im weiteren Verlauf gleichen sich die T_4 -Konzentrationen beider Gruppen an, und am Tiefpunkt der Verlaufskurve findet sich für keines der beiden Hormone ein signifikanter Unterschied; allerdings zeigen auch zu diesem Zeitpunkt die Patienten mit Barbiturateinnahme eine Tendenz zu niedrigeren T_3 -Konzentrationen. TSH unterscheidet sich in beiden Gruppen stets nur geringfügig.

Zwischen den T_3 -, T_4 - und TSH-Konzentrationen der Patienten mit und ohne Nachweis von Benzodiazepinen findet sich weder am Aufnahmetag noch am Tiefpunkt der Verlaufskurve ein gravierender Unterschied.

<u>Barbiturate</u>	Pat. mit Barbiturateinnahme	Pat. ohne Barbiturateinnahme	Bewertung
Aufnahmewerte	n = 20	n = 13	
T ₃	0.91 (0 - 1.27)	1.08 (0.13 - 1.79)	n.s.
T ₄	6.2 (2.0 - 11.4)	8.8 (4.1 - 16.0)	p < 0.05
TSH	1.1 (0.6 - 2.0)	1.4 (0.3 - 2.8)	n.s.
Minimalwerte	n = 23	n = 17	
T ₃	0.30 (0 - 0.84)	0.43 (0 - 1.02)	n.s.
T ₄	4.1 (0.5 - 6.2)	4.1 (0.5 - 7.5)	n.s.
TSH	0.6 (0.2 - 1.2)	0.6 (0.3 - 1.4)	n.s.
<u>Benzo- diazepine</u>	Pat. mit Benzodiaz.einnahme	Pat. ohne Benzodiaz.einnahme	Bewertung
Aufnahmewerte	n = 13	n = 18	
T ₃	0.92 (0.31 - 1.61)	1.05 (0 - 1.71)	n.s.
T ₄	8.2 (2.8 - 12.5)	7.4 (2.6 - 13.1)	n.s.
TSH	1.6 (0.3 - 2.8)	1.1 (0 - 2.0)	n.s.
Minimalwerte	n = 18	n = 20	
T ₃	0.39 (0 - 0.87)	0.33 (0 - 1.01)	n.s.
T ₄	4.0 (0.5 - 6.0)	4.1 (1.3 - 7.6)	n.s.
TSH	0.5 (0.2 - 1.4)	0.7 (0.2 - 1.2)	n.s.

Tab. 4.4.: T₃, T₄ und TSH bei Patienten mit und ohne Barbiturat- bzw. Benzodiazepineinnahme. Angegeben sind der Medianwert und die 10. und 90. Perzentile.
n.s. = nicht signifikant

Alter	≤ 40 Jahre	> 40 Jahre	Bewertung
Aufnahmewerte	n = 16	n = 17	
T ₃	1.02 (0.15 - 1.43)	0.70 (0 - 1.73)	n.s.
T ₄	7.4 (2.5 - 11.5)	8.1 (3.4 - 14.3)	n.s.
TSH	1.3 (0.6 - 2.5)	1.3 (0.3 - 2.2)	n.s.
Minimalwerte	n = 18	n = 22	
T ₃	0.44 (0.18 - 0.85)	0.19 (0 - 0.93)	n.s.
T ₄	4.1 (1.7 - 7.1)	4.2 (0.5 - 7.2)	n.s.
TSH	0.7 (0.2 - 1.4)	0.6 (0.2 - 1.1)	n.s.
Werte am Vortag der Entlassung	n = 9	n = 8	
T ₃	1.10 (0.51 - 1.53)	0.96 (0 - 1.35)	n.s.
T ₄	6.6 (4.0 - 10.6)	7.4 (0.5 - 10.5)	n.s.
TSH	1.9 (1.0 - 4.6)	1.1 (0.5 - 4.2)	n.s.

Tab. 4.5.: T₃, T₄ und TSH in Abhängigkeit vom Lebensalter.
n.s. = nicht signifikant; weitere Erläuterungen
siehe Tab. 4.4.

4.1.5.2. Lebensalter

Um den eventuellen Einfluß des Lebensalters zu untersuchen, wurden die Patienten in 2 Gruppen eingeteilt (Gruppe 1: höchstens 40 Jahre alt; Gruppe 2: älter als 40 Jahre) und das Verhalten der Schilddrüsenhormone zu verschiedenen Zeitpunkten miteinander verglichen. Das Ergebnis ist in Tab. 4.5. wiedergegeben.

Zwischen jüngeren und älteren Patienten konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. Allerdings zeigen die älteren Patienten

sowohl am Aufnahmetag als auch am Tiefpunkt ihrer Verlaufskurven eine Tendenz zu niedrigeren T_3 -Konzentrationen, während die T_4 -Konzentrationen sich zu beiden Zeitpunkten nur wenig von denen der jüngeren Patienten unterscheiden. Der Vergleich der Hormonkonzentrationen bei der Gruppen am Tag vor der Entlassung aus intensivmedizinischer Behandlung zeigt die gleiche Tendenz, doch waren die Unterschiede auch hier statistisch nicht zu sichern.

Aufgrund dieser Ergebnisse muß man annehmen, daß das Alter der Patienten zumindest keine entscheidende Rolle bei der Entstehung der beschriebenen Veränderungen der Schilddrüsenparameter im Rahmen akuter exogener Intoxikationen spielt. Es ergibt sich auch kein Hinweis darauf, daß es bei älteren Patienten etwa zu einer länger anhaltenden oder gar dauerhaften Suppression des Schilddrüsensystems käme, da sich jüngere und ältere Patienten kurz vor der Entlassung nicht stärker unterscheiden als zu früheren Zeitpunkten. Vielmehr zeigen auch die älteren Patienten mit klinischer Besserung einen Wiederanstieg der T_3 - und T_4 -Konzentration.

4.1.5.3. Schweregrad der Vergiftung

Aufgrund der Vielzahl der nachgewiesenen Pharmaka und ihrer zum Teil unterschiedlichen Wirkung auf die Parameter, die in den üblichen Schemata zur Beurteilung des Vergiftungsgrades benutzt werden (Atmung, Blutdruck, Reflexverhalten, Spontanmotorik etc.), ist in den meisten Fällen keine eindeutige Zuordnung zu einem bestimmten Schweregrad der Intoxikation möglich. Deshalb wurde als grober Anhaltspunkt die Dauer der Bewußtlosigkeit herausgegriffen, die noch am ehesten unabhängig von der Art der eingenommenen Substanzen ist. Es wurde eine Gruppe von Patienten, die nach Aufnahme in das Reanimationszentrum noch über mindestens 2 Tage eine komaartige Bewußtseinslage aufwiesen, verglichen mit einer Gruppe, bei der die Bewußtlosigkeit kürzer anhielt. Die Dauer der Bewußtlosigkeit vor Klinikaufnahme mußte hierbei unberücksichtigt bleiben, da dazu in den meisten Fällen nur sehr ungenaue oder gar keine Angaben erhältlich waren. Das Ergebnis dieses Vergleichs ist in Tab. 4.6. wiedergegeben.

Dauer der Bewußtlosigkeit	weniger als 2 Tage	mindestens 2 Tage	Bewertung
Aufnahmewerte	n = 21	n = 11	
T ₃	0.97 (0.38 - 1.64)	0.53 (0 - 1.77)	p = 0.05
T ₄	8.1 (4.1 - 11.3)	5.6 (2.1 - 17.1)	n.s.
TSH	1.3 (0.5 - 2.4)	1.1 (0.2 - 2.0)	n.s.
Minimalwerte	n = 26	n = 13	
T ₃	0.50 (0 - 0.97)	0.22 (0 - 0.60)	p < 0.02
T ₄	4.1 (0.5 - 7.0)	3.2 (0.7 - 7.0)	n.s.
TSH	0.6 (0.2 - 1.4)	0.7 (0.2 - 1.1)	n.s.

Tab. 4.6.: T₃, T₄ und TSH in Abhängigkeit von der Dauer der Bewußtlosigkeit. n.s. = nicht signifikant
Weitere Erläuterungen siehe Tab. 4.4.

Am Aufnahmetag zeigen die Patienten, die im folgenden über mindestens 2 Tage komatös blieben, signifikant niedrigere T₃-Konzentrationen als die übrigen Patienten. T₄ ist tendenziell ebenfalls niedriger, doch läßt sich der Unterschied statistisch nicht sichern. T₃ sinkt bei der Gruppe mit längerer Komadauer auch auf ein niedrigeres Niveau: Die niedrigsten beobachteten T₃-Konzentrationen beider Gruppen unterscheiden sich signifikant, während die Minimalkonzentrationen von T₄ - wie schon die des Aufnahmetages - bei den länger bewußtlosen Patienten zwar tendenziell, doch nicht signifikant niedriger sind. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß der Schweregrad der Vergiftung das Ausmaß der zu beobachtenden Veränderungen im Schilddrüsensystem beeinflusst. Es ist festzuhalten, daß TSH sich in beiden Gruppen stets nur wenig unterscheidet, d.h. bei den Patienten mit niedrigeren Konzentrationen der Schilddrüsenhormone nicht höher ist als bei den übrigen Patienten.

4.1.5.4. Hämoperfusion

Wie einleitend (vgl. 1.6.) bereits ausführlicher geschildert, wurden in der letzten Zeit eine Reihe von Untersuchungen veröffentlicht, die sowohl in vitro als auch in vivo bei Patienten mit thyreotoxischen Krisen eine Elimination von Schilddrüsenhormonen in klinisch relevanten Mengen durch Hämoperfusion beschreiben.

Bei 12 Patienten mit sehr schweren Schlafmittelvergiftungen wurde als Detoxikationsmaßnahme das Verfahren der Hämoperfusion über Aktivkohle oder das Kunstharz AMBERLITE^R XAD-4 angewandt, meist mehrfach (zwischen 1-8 mal, vgl. Tab. 2.1.) und im allgemeinen über einen Zeitraum von 4 Stunden. Der Blutfluß lag dabei zwischen 150 und 180 ml pro Minute.

Bei zwei dieser Patienten wurde das Verhalten der Schilddrüsenparameter während einer laufenden Hämoperfusion über Aktivkohle untersucht. Dazu wurde zum Zeitpunkt 0, nach 2 und nach 4 Stunden jeweils aus dem zuführenden und abführenden Teil des Perfusionssystems Blut entnommen. Die gemessenen "arteriellen" und "venösen" Hormonkonzentrationen sowie die daraus für einen Blutfluß von 150 ml/min und von 180 ml/min errechneten Clearancewerte sind in Abb. 4.8. und 4.9. dargestellt.

Bei Pat. G.K.(Nr.35), bei dem T_3 , T_4 und FT_4 vor Beginn der Hämoperfusion an der unteren Normgrenze lagen, ist die gemessene "arterio-venöse" Differenz der Hormonkonzentrationen zu den 3 Zeitpunkten sehr gering. Entsprechend niedrig sind auch die errechneten Clearancewerte: Bei einem Blutfluß von 150 ml/min liegt die Clearance für T_3 , T_4 und FT_4 zum Zeitpunkt 0 zwischen 10 und 15 ml/min; im folgenden nimmt sie ab und beträgt nach 4 Stunden nur noch 0-3 ml/min. Es ist anzumerken, daß bei diesen geringen Konzentrationsdifferenzen die Berechnung der Clearance aufgrund der Schwankungsbreite der Meßmethoden nicht sehr zuverlässig sein kann.

Bei Pat. S.Z.(Nr.36), bei der wohl aufgrund der bestehenden Schwangerschaft die Ausgangskonzentrationen der Schilddrüsenhormone höher waren als bei Pat. G.K., ist dagegen zu Beginn der Hämoperfusion eine deutliche Differenz zwischen den Hormonkonzentrationen vor und nach Passage der Kohlekartusche nachweisbar; nach 2 und nach 4 Stun-

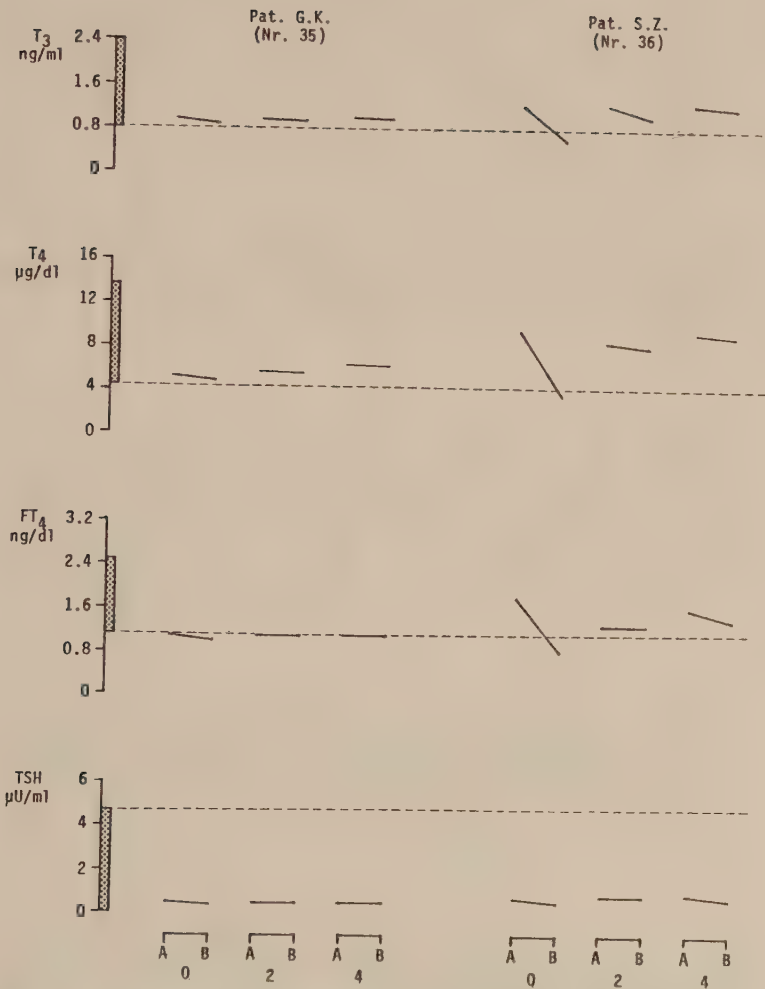


Abb. 4.8.: Verhalten der Schilddrüsenparameter bei 2 Patienten während einer Hämo-
perfusion über Aktivkohle.

A = Konzentration im zuführenden Schenkel der Kohlekartusche

B = Konzentration im abführenden Schenkel der Kohlekartusche

0-2-4 = Stunden nach Beginn der Hämo-perfusion

Weitere Erläuterungen siehe Abb. 4.1.

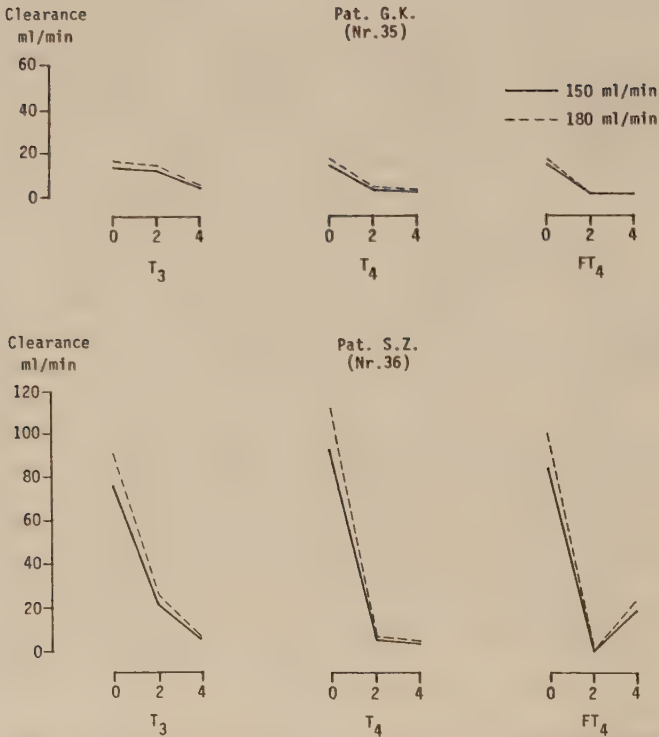


Abb. 4.9.: Clearance von T_3 , T_4 und FT_4 bei 2 Patienten während einer Hämo-perfusion über Aktivkohle.
0 - 2 - 4 = Stunden nach Beginn der Hämo-perfusion. Der Blutfluß lag zwischen 150 und 180 ml/min; für beide Größen sind die errechneten Clearancewerte eingezeichnet.

den ist dieses Phänomen sehr viel weniger ausgeprägt. Die Clearance von T_3 , T_4 und FT_4 , die bei einem Blutfluß von 150 ml/min am Anfang zwischen 75 und 95 ml/min liegt, fällt nach 4 Stunden bis auf Werte zwischen 7 und 19 ml/min.

Obwohl die bei der zweiten Patientin gemessenen "arteriovenösen" Konzentrationsdifferenzen auf eine Adsorption von Schilddrüsenhormonen an die Kohlekartusche hindeuten, liegen die systemischen Konzentrationen von T_3 , T_4 und FT_4 bei beiden Patienten nach 4-stündi-

	Pat. mit Hämoperfusion	Pat. ohne Hämoperfusion	Bewertung
Minimalwerte	n = 12	n = 27	
T ₃	0.25 (0 - 0.98)	0.43 (0 - 0.91)	n.s.
T ₄	3.7 (0.8 - 7.6)	4.1 (0.5 - 7.0)	n.s.
TSH	0.7 (0.2 - 1.4)	0.6 (0.2 - 1.3)	n.s.

Tab. 4.7.: T₃, T₄ und TSH bei Patienten mit und ohne Hämoperfusion.
n.s. = nicht signifikant; weitere Erläuterungen siehe
Tab. 4.4.

ger Hämoperfusion nicht oder nur geringfügig unter den Ausgangswerten: Bei dem ersten Patienten ist T₃ nach 4 Stunden um 4%, T₄ um 17% höher als vor Beginn der Hämoperfusion; FT₄ ist unverändert. Bei der zweiten Patientin liegt T₃ nach 4 Stunden ebenfalls um 4% über dem Ausgangswert, T₄ um 1% darunter; FT₄ ist um 11% abgefallen - absolut gesehen entspricht dies jedoch nur einer Abnahme von 1.8 auf 1.6 ng/dl.

Die bei diesen beiden Patienten erhobenen Befunde lassen also nicht erkennen, daß es durch die Hämoperfusion zu für den Organismus gravierenden Verminderungen der Konzentration der Schilddrüsenhormone im Blut gekommen ist. Allerdings ist die Anzahl der Beobachtungen gering und deshalb eine endgültige Aussage über die Auswirkungen der durchgeführten Hämoperfusionen bei der Gesamtheit der in dieser Arbeit untersuchten Patienten nicht möglich.

Es gelang aber auch nicht statistisch nachzuweisen, daß die Hormonkonzentrationen der Patienten, bei denen Hämoperfusionen durchgeführt worden waren, im weiteren Krankheitsverlauf auf niedrigere Werte abfielen als die der übrigen Patienten; allerdings ist in der Gruppe mit Hämoperfusionen eine Tendenz zu niedrigeren T₃-Konzentrationen erkennbar, während sich T₄ in beiden Gruppen nur wenig unterscheidet (vgl. Tab. 4.7.).

4.1.6. Diskussion

Es konnte gezeigt werden, daß es im Verlauf akuter, schwerer Vergiftungen mit Hypnotika und Psychopharmaka zu Veränderungen im Schilddrüsensystem kommt, die mit Besserung des klinischen Bildes wieder abklingen. Die Konzentrationen von T_3 , T_4 und FT_4 , die schon bei Klinikaufnahme bei einem gewissen Prozentsatz der Patienten im hypothyreoten Bereich liegen, fallen an den folgenden Tagen weiter ab, ohne daß es zu einem begleitenden TSH-Anstieg käme. Mit klinischer Besserung zeigt sich häufig, aber nicht immer ein vorübergehender, allerdings nur selten über die Normgrenze hinausgehender Anstieg des basalen TSH; es kommt zu einer Normalisierung aller Schilddrüsenparameter, die für T_4 und FT_4 bei manchen Patienten überschießend ist. T_3 weist im Krankheitsverlauf stärkere Veränderungen auf als T_4 : Es ist bei einer größeren Anzahl von Patienten und über einen längeren Zeitraum unter der Normgrenze zu messen.

Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit den bei einer Vielzahl von akuten und chronischen Krankheiten, beim Fasten und in der postoperativen Phase beobachteten Veränderungen der Schilddrüsenparameter; ein Überblick über die Literatur hierzu wurde bereits an anderer Stelle (vgl. 1.5.) gegeben. Im allgemeinen wird in neueren Untersuchungen zum Verhalten des Schilddrüsensystems bei extrathyreoidalen Erkrankungen keine Einteilung der Patienten nach Diagnosen vorgenommen, da aufgrund der stets ähnlichen Befunde davon ausgegangen wird, daß die beobachteten Veränderungen nicht in Zusammenhang mit einer bestimmten Krankheit zu sehen sind, sondern eine unspezifische Folge jeder schwereren Schädigung des Organismus darstellen.

Schimmel und Utiger (1) berichten, daß die T_3 -Konzentrationen im Serum innerhalb eines Zeitraums von 36 - 48 Stunden nach Einsetzen einer akuten Krankheit oder nach Beginn des Fastens abfallen. Bei Patienten mit Myodardinfarkt wurden bereits vor Ablauf von 12 Stunden

(1) M.Schimmel, R.D.Utiger: Thyroidal and peripheral production of thyroid hormones ..., a.a.O.

nach Beginn der akuten Symptomatik signifikant niedrigere T_3 -Konzentrationen gemessen als bei gesunden Vergleichspersonen (1). Nach Operationen wurde ebenfalls bereits am ersten postoperativen Tag eine deutliche Erniedrigung von T_3 und eine geringe, aber signifikante Abnahme von T_4 beobachtet (2). Dementsprechend waren auch bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten schon am Aufnahmetag Veränderungen in Form subnormaler T_3 -Konzentrationen (bei 42%) oder subnormaler T_4 -Konzentrationen (bei 24%) nachweisbar.

Auch die Beobachtung, daß T_3 im Verlauf schwerer exogener Intoxikationen stärkere Veränderungen erfährt als T_4 , hat ihr Pendant bei anderen Krankheiten. Bei leichteren Schädigungen, wie z.B. beim Fasten, bleibt die T_4 -Konzentration im Serum unbeeinflusst (vgl. Tab. 1.2.). Bei ausgeprägter Allgemeinsymptomatik kommt es zu einer Erniedrigung von T_4 , wobei jedoch der Mittelwert - im Gegensatz zur mittleren T_3 -Konzentration - meist im Normbereich bleibt (3). Dies war auch in der vorliegenden Untersuchung der Fall.

Das beschriebene parallele Verhalten von T_4 und FT_4 und die Tatsache, daß beide Parameter fast stets gemeinsam unter die Normgrenze absinken, ist wahrscheinlich durch die angewandte Bestimmungsmethode bedingt. Wie an anderer Stelle (vgl. 1.5.1.) schon ausführlicher geschildert, zeigten Messungen durch Gleichgewichtsdialyse, daß es bei Allgemeinerkrankungen regelmäßig zu einer Erhöhung der dialysierbaren Fraktion von T_3 und T_4 kommt, wobei die absolute Konzentration des freien T_4 je nach Höhe der Gesamt- T_4 -Konzentration erhöht, normal oder auch erniedrigt sein kann. In verschiedenen Untersuchungen wurde aber gezeigt, daß der hier verwendete FT_4 -RIA bei Patienten mit

-
- (1) W.Geisthövel, B.Perschke u.a.: Reziproke Veränderungen von Trijodthyronin und reverse-Trijodthyronin in der Frühphase des Myocardinfarkts. A.a.O.
 - (2) W.A.Burr, R.S.Griffiths u.a.: Serum triiodothyronine and reverse-triiodothyronine concentrations after surgical operation. A.a.O.
 - (3) dies beschreiben bei extrathyreoidalen Erkrankungen ganz allgemein: M.Schimmel, R.D.Utiger: Thyroidal and peripheral production of thyroid hormones ..., a.a.O.; bei diabetischer Ketoazidose: R.Naeije, J.Golstein u.a.: A low T_3 -syndrome in diabetic ketoacidosis. A.a.O.; nach Operationen: W.A.Burr, R.S.Griffiths u.a.: Serum triiodothyronine and reverse-triiodothyronine concentrations after surgical operation. A.a.O.

Allgemeinerkrankungen schlecht mit den durch Gleichgewichtsdialyse erhaltenen Ergebnissen korreliert und - ähnlich wie Bestimmungen des FT_4 -Index - einen höheren Prozentsatz subnormaler Meßwerte erbringt (1). Auf mögliche Ursachen dieser Diskrepanzen wurde bereits an anderer Stelle eingegangen (vgl. 1.5.2.2.). In einer Untersuchung von Melmed u.a.(2) ergaben Bestimmungen von FT_4 mit dem RIA "IMMO PHASE" im Vergleich mit anderen kommerziellen FT_4 -RIAs, der Gleichgewichtsdialyse und FT_4 -Index-Messungen den höchsten Prozentsatz subnormaler Ergebnisse bei Patienten mit Allgemeinerkrankungen, so daß die hier dargestellten Ergebnisse eigentlich keine Aussage über das Verhalten der wahren FT_4 -Konzentration bei den untersuchten, schwer intoxikierten Patienten gestatten.

Möglicherweise ist aber bei Patienten mit systemischen Erkrankungen die absolute freie Hormonkonzentration nicht - wie normalerweise - die für die Bioverfügbarkeit entscheidende Größe. Parbridge u.a.(3) konnten zeigen, daß die Aufnahme von T_3 und T_4 in die Rattenleber, die in vivo mit Seren von Patienten einer Intensivstation perfundiert wurde, proportional zur Gesamthormonkonzentration vermindert war und daß sich die Erhöhung der dialysierbaren Fraktion nicht im Hormontransport in die Leber widerspiegelte. Auch Kaptein u.a.(4) fanden bei Schwerkranken kein beschleunigtes Verschwinden von markiertem T_4 aus der Blutbahn, wie man es aufgrund der Erhöhung der freien Fraktion eigentlich erwarten würde. Es scheint also, daß die Messungen von FT_4 durch Gleichgewichtsdialyse bei Patienten mit systemischen Erkrankungen die Hormonmenge, die für den Transport in die

-
- (1) I.J.Chopra, A.J.van Herle u.a.: Serum free thyroxine in thyroidal and nonthyroidal illnesses ..., a.a.O.; J.F.Lawlor, M.Blaustein: Evaluation of free thyroxine measurements ..., a.a.O.; E.M.Kaptein, S.S.MacIntyre u.a.: Free thyroxine estimates in nonthyroidal illness ..., a.a.O.; W.E.Szpunar, M.Block u.a.: Clinical evaluation of three free-thyroxine assays. A.a.O.
 - (2) S.Melmed, F.L.Geola u.a.: A comparison of methods for assessing thyroid function ..., a.a.O.
 - (3) W.M.Parbridge, M.F.Slag u.a.: Hepatic bioavailability of serum thyroid hormones ..., a.a.O.
 - (4) E.M.Kaptein, D.A.Grieb u.a.: Thyroxine metabolism in the low thyroxine state ..., a.a.O.

Gewebe zur Verfügung steht, überschätzen. Unklar ist allerdings bisher, mit welcher Bestimmungsmethode bei diesen Patienten die wirklich verfügbare Konzentration von Schilddrüsenhormonen am besten erfaßt werden kann.

In bezug auf das Verhalten von TSH sind die Ergebnisse verschiedener Autoren nicht ganz einheitlich. Wie aus Tab. 1.2. ersichtlich ist, wurden bei Patienten mit extrathyreoidalen Erkrankungen im Vergleich mit Gesunden teils leicht erhöhte (jedoch stets im Normbereich bleibende), teils auch niedrigere basale TSH-Konzentrationen nachgewiesen. Im Verlauf akuter Krankheiten konnte in einigen Untersuchungen ein Verhalten von TSH nachgewiesen werden, das dem bei den hier vorgestellten Patienten gleicht: Burger u.a.(1) fanden im akuten Stadium extrathyreoidaler Erkrankungen eher niedrige TSH-Konzentrationen und in der Rekonvaleszenz einen leichten, nicht signifikanten Anstieg des basalen TSH. Auch in der Anfangsphase des Fastens wurde ein leichtes, aber signifikantes Absinken von TSH beobachtet (2). Alexander u.a.(3) konnten bei Patienten mit diabetischer Ketoazidose während der Therapie einen signifikanten TSH-Anstieg nachweisen. Auch Heinen u.a.(4) berichten darüber, daß die TSH-Konzentrationen bei ihren Patienten mit verschiedenen schweren, Intensivtherapie erfordernden Krankheitsbildern in der Anfangsphase niedrig waren, und daß es gleichzeitig mit der Normalisierung der Schilddrüsenhormon-Konzentrationen zu einem vorübergehenden TSH-Anstieg kam. Es gibt aber auch Untersuchungen, in denen ein solches Verhalten nicht beobachtet werden konnte: So fanden Geisthövel u.a.(5) bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt

-
- (1) A.Burger, P.Nicod u.a.: Reduced active thyroid hormone levels in acute illness. *Lancet* I(1976), S.653- 655
 - (2) D.F.Gardner, M.M.Kaplan u.a.: Effect of triiodothyronine replacement ..., a.a.O.
 - (3) Ch.M.Alexander, E.M.Kaptein u.a.: Pattern of recovery of thyroid hormone indices ..., a.a.O.
 - (4) E.Heinen, J.Herrmann u.a.: Sekundäre Hypothyreose und ihre Beziehung zur Prognose ..., a.a.O.
 - (5) W.Geisthövel, B.Perschke u.a.: Reziproke Veränderungen von Trijodthyronin und reverse-Trijodthyronin in der Frühphase des Myokardinfarkts. A.a.O.

während der ersten 43 Stunden nach Klinikaufnahme praktisch keine Schwankungen des basalen TSH. Westgren u.a.(1) wiesen sogar am ersten Tag nach dem Infarkt ereignis signifikant höhere TSH-Konzentrationen nach als am Infarkttag und beobachteten in der Folge ein lang-sames Wiederabsinken von TSH.

Bei Patienten mit erniedrigten T_3 -Konzentrationen wurde in vielen Untersuchungen eine Erhöhung der rT_3 -Konzentration im Serum beschrieben (vgl. Tab. 1.2.). Ähnlich wie beim Fasten (2) und im Verlauf eines akuten Herzinfarkts (3) findet sich bei 4 der 6 untersuchten Patienten mit schweren Schlafmittelvergiftungen ein spiegelbildliches Verhalten von T_3 und rT_3 . Dennoch verhält sich die rT_3 -Konzentration sowohl im Hinblick auf ihre absolute Höhe als auch in Beziehung zur T_3 -Konzentration bei den 6 Patienten nicht einheitlich; ähnliches wurde auch in anderen Untersuchungen berichtet, wobei die Ursachen des heterogenen Verhaltens bisher nicht geklärt werden konnten (vgl. 1.5.1.). Heinen u.a.(4) wiesen bei ihren Schwerstkranken "in den meisten Fällen" niedrige rT_3 -Konzentrationen nach. Dies konnte hier nicht bestätigt werden: Bei immerhin 3 der 6 Patienten war im Krankheitsverlauf ein Anstieg dieses Hormons bis deutlich über die obere Normgrenze zu beobachten.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, daß sich die Veränderungen der Schilddrüsenparameter bei schweren exogenen Intoxikationen mit klinischer Besserung auch ohne schilddrüsenspezifische Therapie wieder normalisieren. Diese Reversibilität der Normabweichungen im Schilddrüsen-system, die bei den verschiedensten pathologischen Zuständen

-
- (1) U. Westgren, A. Burger u.a.: Divergent changes of serum 3,5,3'-triiodothyronine and 3,3',5'-triiodothyronine ..., a.a.O.
 - (2) A.G. Vagenakis, A. Burger u.a.: Diversion of peripheral thyroxine metabolism ..., a.a.O.
 - (3) W. Geisthövel, B. Perschke u.a.: Reziproke Veränderungen von Trijodthyronin und reverse-Trijodthyronin in der Frühphase des Myocardinfarkts. A.a.O.; U. Westgren, A. Burger u.a.: Divergent changes of serum 3,5,3'-triiodothyronine and 3,3',5'-triiodothyronine ..., a.a.O.
 - (4) E. Heinen, J. Herrmann u.a.: Sekundäre Hypothyreose und ihre Beziehung zur Prognose ..., a.a.O.

beobachtet werden können, ist in der Literatur gut dokumentiert. Einige Tage nach durchgeführten Operationen (1) oder nach Beendigung des Fastens (2) bzw. Behebung einer Proteinmalnutrition (3) kehren die Schilddrüsenhormon-Konzentrationen zur Norm zurück. Ebenso kommt es nach Überwindung der Akutphase mittelschwerer internmedizinischer Krankheiten (4), des Herzinfarkts (5), des akuten Nierenversagens (6) oder schwerer, intensivmedizinisch zu behandelnder Krankheiten (7) zu einer Normalisierung der Schilddrüsenparameter. Auch bei Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus (8) oder diabetischer Ketoazidose (9) steigen die zuvor niedrigen Konzentrationen der Schilddrüsenhormone im Verlauf der Therapie an.

Dennoch waren auch am Vortag der Entlassung aus intensivmedizinischer Behandlung und am Entlassungstag noch bei einem Teil der hier vorgestellten Patienten Normabweichungen in Form erniedrigter T_3 -, seltener erniedrigter T_4 -Konzentrationen nachweisbar. Daß die Normalisierung von T_3 nicht immer prompt mit klinischer Besserung erfolgt, wurde auch von anderen Untersuchern beschrieben: Bei Patienten mit Keto-

-
- (1) W.A.Burr, R.S.Griffiths u.a.: Serum triiodothyronine and reverse-triiodothyronine concentrations after surgical operation. A.a.O.; I.Hagenfeldt, A.Melander u.a.: Active and inactive thyroid hormone levels ..., a.a.O.
 - (2) A.G.Vagenakis, A.Burger u.a.: Diversion of peripheral thyroxine metabolism ..., a.a.O.
 - (3) I.J.Chopra, U.Chopra u.a.: Reciprocal changes in serum concentrations of 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T_3) and 3,3',5-triiodothyronine (T_3) in systemic illness. J.Clin.Endocrinol.Metab. 41(1975), S.1043 - 1049
 - (4) A.Burger, P.Nicod u.a.: Reduced active thyroid hormone levels ..., a.a.O.
 - (5) U.Westgren, A.Burger u.a.: Divergent changes of serum 3,5,3'-triiodothyronine and 3,3',5'-triiodothyronine ..., a.a.O.
 - (6) D.Bodziony, F.Kokot, S.Czekalski: Thyroid function in patients with acute renal failure. A.a.O.
 - (7) E.Heinen, J.Herrmann u.a.: Sekundäre Hypothyreose und ihre Beziehung zur Prognose ..., a.a.O.
 - (8) J.Saunders, S.E.H.Hall, P.H.Sönksen: Thyroid hormones in insulin requiring diabetes ..., a.a.O.
 - (9) R.Naeije, J.Golstein u.a.: A low T_3 -syndrome in diabetic ketoacidosis. A.a.O.; Ch.M.Alexander, E.M.Kaptein u.a.: Pattern of recovery of thyroid hormone indices ..., a.a.O.

azidose war die durchschnittliche T_3 -Konzentration nach 5-tägiger guter Diabetes-Einstellung zwar in den Normbereich angestiegen, lag aber immer noch niedriger als bei gesunden Vergleichspersonen (1). Kaptein u.a.(2) fanden bei Patienten mit schweren, Intensivtherapie erfordernden Krankheitsbildern, die sie innerhalb eines Zeitraums von 6 - 92 Tagen nach klinischer Besserung erneut kontrollierten, in der Hälfte der Fälle T_3 noch im hypothyreoten Bereich; die T_4 -Konzentrationen dagegen, die in der Akutphase unter $3 \mu\text{g/dl}$ gelegen hatten, waren in allen Fällen normal, und auch TSH war im Normbereich. Die Autoren teilen allerdings nicht mit, ob die Patienten zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung völlig gesund waren.

Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß bei Patienten mit schweren Schlafmittelvergiftungen Normabweichungen des Kohlenhydratstoffwechsels in Form einer Störung der Glukoseutilisation auch noch am Entlassungstag nachgewiesen werden konnten (3). Angesichts der bei Diabetikern beschriebenen Veränderungen im Schilddrüsensystem könnte man dies ursächlich für die am Entlassungstag beobachteten niedrigen T_3 -Werte verantwortlich machen. Wahrscheinlicher ist aber, daß beides - unabhängig voneinander - Ausdruck einer noch vorhandenen Restsymptomatik des akuten Krankheitsgeschehens ist.

Es konnte gezeigt werden, daß Patienten mit längerer Dauer der Bewußtlosigkeit (die als Indikator für den Vergiftungsgrad gewählt wurde) im Vergleich mit kürzere Zeit Komatösen bereits am Aufnahmetag signifikant niedrigere T_3 -Konzentrationen und tendenziell auch niedrigere T_4 -Konzentrationen aufweisen, und daß auch im weiteren Krankheitsverlauf beide Hormone auf signifikant bzw. tendenziell niedrigere Werte abfallen; der Unterschied der T_3 -Konzentrationen beider Gruppen ließ sich jedoch am Aufnahmetag nur auf dem 5%-Niveau sichern.

(1) R.Naeije, J.Golstein u.a.: A low T_3 -syndrome in diabetic ketoacidosis. A.a.O.

(2) E.M.Kaptein, D.A.Grieb u.a.: Thyroxine metabolism in the low thyroxine state ..., a.a.O.

(3) Th.Schirop, E.Buschmann, F.Sorge: Verhalten der Glukosetoleranz, des Plasma-Insulins und des STH-Spiegels ..., a.a.O.

Die Abhängigkeit der Veränderungen vom Schweregrad der Grundkrankheit zeigt sich am deutlichsten im Verhalten der Schilddrüsenparameter bei den 4 verstorbenen Patienten: Die T_3 -Konzentration fiel in allen Fällen bis auf nicht meßbare Werte ab, und auch T_4 wurde bei allen Patienten an der unteren Normgrenze oder darunter gemessen. In der Gesamtheit aller 40 Patienten konnte dagegen nur bei 85% im Krankheitsverlauf eine erniedrigte T_3 -, bei 60% eine erniedrigte T_4 -Konzentration festgestellt werden.

Ein ähnliches Verhalten wird bei Patienten beschrieben, die im Verlauf anderer Grundkrankheiten starben. McLarty u.a.(1) fanden bei ihren 6 Patienten, die einem akuten Herzinfarkt oder einem zerebrovaskulären Insult erlagen, einen Abfall der T_3 -Konzentration, in 5 Fällen bis auf subnormale Werte, und bei 5 der 6 Patienten auch eine deutliche Abnahme der T_4 -Konzentration; es kam zu parallelen Veränderungen von FT_3 - und FT_4 -Index, aber nicht zu einem begleitenden TSH-Anstieg. Die Autoren berichten über eine Assoziation von progredientem Absinken der Schilddrüsenhormone bis auf subnormale Werte und schlechter Prognose. Auch Kaptein u.a.(2) konnten bei den auf ihrer Intensivstation verstorbenen Patienten im Krankheitsverlauf keinen Anstieg der erniedrigten T_3 - und T_4 -Konzentrationen nachweisen, wobei auch in diesen Fällen TSH im Normbereich war.

Mit dem Zusammenhang von Veränderungen der Schilddrüsenparameter und Prognose bei Patienten mit sehr schweren, intensivmedizinisch zu behandelnden Krankheitsbildern beschäftigt sich ausführlicher die Untersuchung von Heinen u.a.(3). Von den Patienten, bei denen sowohl T_3 als auch T_4 stets im Normbereich blieb, verstarb keiner. Dagegen lag die Mortalität in den Fällen, in denen es zu einer Erniedrigung beider Hormone kam, bei 64%; sämtliche Todesfälle in dieser Gruppe ent-

(1) D.G.McLarty, W.A.Ratcliffe u.a.: Thyroid-hormone levels and prognosis in patients with serious non-thyroidal illness. *Lancet* II(1975), S.275 - 276

(2) E.M.Kaptein, D.A.Grieb u.a.: Thyroxine metabolism in the low thyroxine state ..., a.a.O.

(3) E.Heinen, J.Herrmann u.a.: Sekundäre Hypothyreose und ihre Beziehung zur Prognose ..., a.a.O.

fielen auf Patienten, bei denen im Krankheitsverlauf kein Wiederanstieg der erniedrigten Hormonkonzentrationen nachweisbar war.

Unter der Annahme, daß das Auftreten subnormaler T_3 - und T_4 -Konzentrationen im Verlauf akuter Krankheiten auf eine schlechte Prognose hindeutet, muß auf eine Diskrepanz zwischen den eigenen Untersuchungsergebnissen und den von Heinen u.a. veröffentlichten Befunden hingewiesen werden. Obwohl die Häufigkeit erniedrigter Hormonkonzentrationen, die diese Autoren nachweisen konnten (bei 85% der Patienten subnormale T_3 -, bei 66% subnormale T_4 -Werte), fast genau mit den eigenen Beobachtungen (85 bzw. 60%) übereinstimmt, differiert doch die Mortalität der Patienten in beiden Untersuchungen in erheblichem Ausmaß: Während 54% der von Heinen u.a. beschriebenen Schwerstkranken verstarben, kam es bei den schwer intoxikierten Patienten nur in 10% der Fälle zu einem letalen Ausgang der Vergiftung. Über die Ursache dieser Diskrepanz kann man nur spekulieren. Man könnte annehmen, daß die Krankheitssymptomatik im akuten Stadium in beiden Gruppen ähnlich schwer ist, was seinen Ausdruck in der fast übereinstimmenden Häufigkeit erniedrigter Konzentrationen der Schilddrüsenhormone findet. Während jedoch andere intensivmedizinisch zu behandelnde Krankheiten im allgemeinen einen schwer geschädigten Organismus treffen und häufig bleibende Funktionsstörungen hinterlassen, trifft dies für exogene Intoxikationen im allgemeinen nicht zu: Sowohl die vergiftungsbedingten Störungen als auch die meisten der möglichen Komplikationen können in der Regel therapeutisch gut beeinflußt werden und heilen ohne bleibende Schäden aus. Diese abweichenden Charakteristika der verschiedenen Krankheitsbilder könnten möglicherweise der unterschiedlichen Mortalität in beiden Patientengruppen trotz gleicher Häufigkeit erniedrigter Schilddrüsenhormon-Konzentrationen zugrundeliegen.

In letzter Zeit wurde von mehreren Arbeitsgruppen der Versuch unternommen, die prognostische Bedeutung von Veränderungen der Schilddrüsenparameter zu erfassen. Dabei wurde immer wieder bestätigt, daß ein Absinken der T_4 -Konzentration bis in den hypothyreoten Bereich bei Patienten mit schweren extrathyreoidalen Erkrankungen auf eine schlechte Prognose hinweist, wenngleich das Verhalten dieses Para-

mers keine sichere Vorhersage des weiteren Krankheitsverlaufs erlaubt (1). Zur prognostischen Beurteilung besser geeignet sein soll der T_3/rT_3 -Quotient, insbesondere wenn die T_4 -Konzentration (2) oder das Produkt aus T_4 und rT_3 (3) mitberücksichtigt wird.

Der im vorangehenden gezogene Vergleich der eigenen Ergebnisse mit der Literatur macht deutlich, daß die Veränderungen der Schilddrüsenparameter bei Patienten mit schweren exogenen Intoxikationen den bei einer Vielzahl von anderen pathologischen Zuständen beobachteten ähnlich sind und daß die zeitliche Abfolge im Krankheitsverlauf der bei anderen akuten Erkrankungen gleicht. Wenn auch die beschriebenen Normabweichungen des Hypophysen-Schilddrüsen-systems vor allem in diesem Rahmen gesehen werden, muß doch im Auge behalten werden, daß auch spezifische, vergiftungs- oder therapiebedingte Einflüsse bei den untersuchten Patienten eine Rolle spielen könnten.

Einleitend wurde auf die bereits bekannten Nebenwirkungen von Hypnotika, Tranquillizern und Psychopharmaka sowie einiger anderer Substanzen, die bei manchen Patienten chemisch-toxikologisch nachgewiesen wurden, eingegangen (vgl. 1.4.). Aufgrund des relativ häufigen Nachweises von Barbituraten und Benzodiazepinen konnte der Einfluß dieser Substanzen auf die Schilddrüsenparameter geprüft werden.

Es wurde zwar in vitro gezeigt, daß Benzodiazepine die Schilddrüsen-

(1) P.Bratusch-Marrain, H.Vierhapper u.a.: Schilddrüsenfunktion bei schwerstkranken Patienten ..., a.a.O.; R.Ködding, R.-D.Hesch: Das "Niedrig- T_3 -Syndrom". A.a.O.; H.v.Lilienfeld-Toal, F.Vogel u.a.: Bedeutung der Erniedrigung von Schilddrüsenhormonen im Serum intensivmedizinisch betreuter Patienten. Intensivmed. 19(1982), S.237 - 242; E.Schifferdecker, F.Schulz u.a.: Erniedrigte Schilddrüsenhormonspiegel bei kritischen Erkrankungen ..., a.a.O.; M.F.Slag, J.E.Morley u.a.: Hypothyroxinemia in critically ill patients as a predictor of high mortality. J.Am.Med.Assoc. 245(1981), S.43 - 45

(2) E.Schifferdecker, F.Schulz u.a.: Erniedrigte Schilddrüsenhormonspiegel bei kritischen Erkrankungen ..., a.a.O.

(3) R.Ködding, R.-D.Hesch: Das "Niedrig- T_3 -Syndrom". A.a.O.

hormone aus ihrer Eiweißbindung im Blut verdrängen; bisher ist es aber umstritten, ob dieser Effekt auch in vivo nachweisbar ist (vgl. 1.4.2.). Ebenso ist über den Einfluß toxischer Dosen nichts bekannt. In dieser Untersuchung konnte jedenfalls kein Unterschied im Verhalten der Schilddrüsenparameter zwischen Patienten mit und ohne Einnahme von Benzodiazepinen gefunden werden, so daß eine spezifische Wirkung von Substanzen dieser Gruppe als Ursache der Veränderungen im Schilddrüsensystem mit großer Wahrscheinlichkeit nicht in Frage kommt.

Dagegen fanden sich bei den Patienten, die Barbiturate eingenommen hatten, am Aufnahmetag niedrigere T_4 -, in der Tendenz auch niedrigere T_3 -Konzentrationen als bei den übrigen Patienten. Diesen Unterschied könnte man auf eine hemmende Wirkung hoher Dosen von Barbituraten auf die Schilddrüsensekretion zurückführen, wie sie Brown und Hedge (1) im Tierversuch nachweisen konnten. Naeije u.a.(2) fanden bei Patienten mit Barbituratintoxikation in der Anfangsphase zwar normale basale T_3 -Konzentrationen, jedoch einen verminderten Anstieg nach Gabe von TRH; sie machen für dieses Verhalten eine Hemmung der Schilddrüsensekretion durch Barbiturate verantwortlich. Die Annahme eines solchen Effekts könnte die Beobachtung erklären, daß sich die T_4 -Werte der Patienten mit und ohne Barbiturateinnahme stärker unterscheiden als die T_3 -Werte; denn das im Plasma zirkulierende T_3 entstammt zu etwa 80% der extrathyreoidalen Metabolisierung von T_4 (3), so daß sich eine veränderte Hormonsekretion der Schilddrüse stärker auf die T_4 - als auf die T_3 -Konzentration auswirken muß. Nimmt man eine solche Hemmwirkung der Barbiturate an, müßte diese mit fortschreitender Giftelimination abnehmen; folgerichtig verwischen sich auch im Krankheitsverlauf die Unterschiede zwischen beiden Gruppen: Die Patienten mit und ohne Barbiturateinnahme erreichen in etwa gleich niedrige Mini-

(1) M.R.Brown, G.A.Hedge: Thyroid secretion in the unanesthetized, stress-free rat and its suppression by pentobarbital. Neuroendocrinology 9(1972), S.158-174

(2) R.Naeije, J.Golstein u.a.: Thyrotropin, prolactin and growth hormone responses to TRH ..., a.a.O.

(3) I.J.Chopra: An assessment of daily production ..., a.a.O.; P.R.Larsen: Thyroidal triiodothyronine and thyroxine ..., a.a.O.

malwerte von T_4 . Dies spricht auch gegen die Überlegung, daß es bei akuten Intoxikationen mit Barbituraten innerhalb einiger Tage durch Enzyminduktion und verstärkte Metabolisierung von Schilddrüsenhormonen zu einer Abnahme der Hormonkonzentrationen im Blut kommen könnte.

Des weiteren ist zu berücksichtigen, inwieweit die in der Therapie schwerer Schlafmittelvergiftungen zum Einsatz kommenden Entgiftungsverfahren und die Medikation das Schilddrüsensystem beeinflussen können.

Es scheint unwahrscheinlich, daß die Anwendung extrakorporaler Hämodialysen für die beobachtete Verminderung der Hormonkonzentrationen verantwortlich gemacht werden kann, da in verschiedenen Untersuchungen ein relativ geringer Übertritt von T_3 und T_4 in das Dialysat nachgewiesen wurde (vgl. 1.6.2.).

Ebenso wurde in der verfügbaren Literatur kein Anhalt dafür gefunden, daß die Durchführung einer forcierten Diurese zu stärker ausgeprägten renalen Verlusten an Schilddrüsenhormonen führt (vgl. 1.6.1.).

Wie einleitend (vgl. 1.6.3.) beschrieben, wurde in vitro eine Elimination von T_3 und T_4 durch Hämo-perfusion in klinisch relevanten Mengen nachgewiesen. Bei Patienten mit Thyreotoxikose fanden verschiedene Arbeitsgruppen eine deutliche Abnahme der Hormonkonzentrationen im Blut nach Hämo-perfusion (vgl. Tab. 1.3.). Untersuchungen an nicht thyreotoxischen Patienten fehlen jedoch bisher.

Die eigenen Untersuchungsergebnisse an zwei Patienten während der Durchführung einer Hämo-perfusion weisen zwar in einem Fall auf eine Elimination von Schilddrüsenhormonen, besonders in der Anfangsphase, hin; dennoch kam es bei dieser Patientin zu keiner oder einer nur geringfügigen Abnahme der T_3 - und T_4 -Konzentration im Blut, FT_4 fiel lediglich von 1.8 auf 1.6 ng/dl. Bei dem anderen Patienten lag nach 4-stündiger Hämo-perfusion weder T_3 noch T_4 noch FT_4 unter dem Ausgangswert.

Die bei Patienten mit thyreotoxischen Krisen beobachtete Reduktion der Konzentration der Schilddrüsenhormone im Blut nach Hämo-perfusion konnte bei diesen beiden Patienten also nicht bestätigt werden. Die Effektivität der Hämo-perfusion in bezug auf die Elimination von T_3 und T_4 soll allerdings bei thyreotoxischen Zuständen aufgrund der

verringerten Bindungskapazität im Plasma besonders stark ausgeprägt sein (1).

Des weiteren konnte kein statistisch signifikanter Unterschied der niedrigsten gemessenen T_3 - oder T_4 -Konzentrationen zwischen den Patienten mit und ohne Hämo-perfusion nachgewiesen werden, wenngleich T_3 bei den Patienten mit Hämo-perfusion tendenziell auf niedrigere Werte abfiel als bei den übrigen Patienten. Diese Tendenz zu niedrigeren T_3 -Konzentrationen könnte aber auch dadurch erklärt werden, daß bei den Patienten, bei denen die Durchführung von Hämo-perfusionen für notwendig gehalten wurde, in der Regel schwerere Vergiftungserscheinungen vorgelegen haben als bei den Patienten, bei denen dies nicht der Fall war.

Wenngleich nicht auszuschließen ist, daß die durchgeführten Hämo-perfusionen bei den hier untersuchten Patienten zu einer gewissen zusätzlichen Reduktion der Hormonkonzentrationen im Blut geführt haben, deuten die vorliegenden Ergebnisse doch darauf hin, daß dieser Effekt wenig ausgeprägt ist. Der Beitrag der Hämo-perfusion zu den beobachteten Konzentrationsverminderungen der Schilddrüsenhormone in der akuten Krankheitsphase dürfte infolgedessen gering sein.

Alle Patienten erhielten Heparin, von dem bekannt ist, daß es zu einer allerdings nur Stunden anhaltenden Erhöhung der freien Fraktion der Schilddrüsenhormone und zu einer ebenfalls vorübergehenden mäßigen Steigerung der Gesamt- T_4 -Konzentration führt (vgl. 1.6.4.). Die Anwendung dieses Pharmakons kann also die beschriebenen Veränderungen der Schilddrüsenparameter nicht erklären.

Glukokortikoide wurden in der Regel nur als Einzelinjektionen (meist im Rahmen der Extubation) verabreicht. Es wurde zwar auch schon nach einmaliger Gabe von Dexamethason eine vorübergehende Abnahme der T_3 -Konzentration beschrieben (2); wenngleich dieser Effekt signifikant war, war die Reduktion aber doch gering und bereits nach 48 Stunden

(1) J.Herrmann, K.H.Rudorff u.a.: Charcoal hemoperfusion in thyroid storm. A.a.O.

(2) W.A.Burr, D.B.Ramsden u.a.: Effect of a single dose of dexamethasone ..., a.a.O.

nicht mehr nachweisbar. Den Auswirkungen der vereinzelt Kortikoidgaben auf die Schilddrüsenparameter dürfte infolgedessen keine allzu große Bedeutung zukommen.

Demgegenüber könnte Dopamin, das bei 32 der 40 Patienten in Dosen bis zu 1600 mg/Tag, in einem Fall sogar bis 4800 mg/Tag als Dauerinfusion gegeben wurde, seinen Teil zu den Normabweichungen des Hypophysen-Schilddrüsen-systems beitragen. Wie einleitend schon ausführlicher beschrieben (vgl. 1.6.5.), führt die Infusion von Dopamin zu einer Verminderung sowohl der basalen TSH-Konzentration als auch der TSH-Antwort im TRH-Test (1). Diesen Effekt konnten Kaptein u.a.(2) auch bei Schwerkranken nachweisen. Bei diesen Patienten bewirkte die Hemmung der TSH-Sekretion durch Dopamin sogar eine weit ausgeprägtere Verminderung der T_4 -Konzentration - im Sinne einer sekundären Hypothyreose - als bei gesunden Versuchspersonen, was durch höhere Dosis, längere Applikationsdauer und infolge Erhöhung der freien Fraktion beschleunigten Hormonumsatz erklärt werden könnte. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, daß die Hemmung der TSH-Sekretion und die Verminderung der Schilddrüsenhormon-Konzentrationen, die bei Schwerkranken auch ohne Dopamin-Therapie nachweisbar sind, durch die Anwendung von Dopamin verstärkt werden können. Auch Slag u.a.(3) fanden bei Intensivpatienten, die mit Dopamin behandelt wurden, T_4 signifikant niedriger als bei ähnlich schwer kranken Patienten ohne Dopamintherapie; für TSH konnten sie dagegen keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen nachweisen. Da die in dieser Arbeit untersuchten Patienten fast alle Dopamin erhielten, konnte dessen Einfluß auf die Schilddrüsenparameter nicht überprüft werden, doch ist anzunehmen, daß ein Teil der beschriebenen Veränderungen der T_4 -Konzentration auf die Wirkung dieses Pharmakons zurückgeführt werden muß.

-
- (1) G.S.Besses, G.N.Burrow u.a.: Dopamine infusion acutely inhibits the TSH and prolactin response to TRH. A.a.O.; E.M.Kaptein, O.A. Kletzky u.a.: Effects of prolonged dopamine infusion on anterior pituitary function ..., a.a.O.
 - (2) E.M.Kaptein, C.A.Spencer u.a.: Prolonged dopamine administration and thyroid hormone economy ..., a.a.O.
 - (3) M.F.Slag, J.E.Morley u.a.: Hypothyroxinemia in critically ill patients ..., a.a.O.

Es konnte nicht nachgewiesen werden, daß das Alter der Patienten eine entscheidende Rolle für die im Verlauf schwerer Vergiftungen auftretenden Veränderungen der Schilddrüsenparameter spielt. Die zu allen Zeitpunkten, an denen jüngere und ältere Patienten verglichen wurden, beobachtete Tendenz zu niedrigeren T_3 -Konzentrationen bei den älteren Patienten steht in Übereinstimmung mit der bekannten Tatsache, daß T_3 mit zunehmendem Lebensalter absinkt. Da dies jedoch in Zusammenhang mit der größeren Häufigkeit von Allgemeinerkrankungen bei älteren Menschen gebracht werden konnte (1), ist es fraglich, ob das Alter per se irgendeinen Einfluß auf das Schilddrüsensystem hat.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die beschriebenen Veränderungen der Schilddrüsenparameter wohl am ehesten als unspezifische Reaktion des Organismus auf die lebensbedrohliche Symptomatik im Rahmen der akuten Intoxikation betrachtet werden müssen. Es darf angenommen werden, daß bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten zusätzliche, spezifisch hemmende Einflüsse auf das Hypophysen-Schilddrüsensystem (vor allem die Wirkung von Barbituraten und von Dopamin) zu einer verstärkten Reduktion der Hormonkonzentrationen geführt haben. Möglicherweise hat auch die Anwendung von Hämooperationen durch die Elimination von T_3 und T_4 einen kleineren Teil zu den beobachteten Normabweichungen beigetragen.

Über die möglichen Mechanismen der Veränderungen der Schilddrüsenparameter bei extrathyreoidalen Erkrankungen ist inzwischen einiges bekannt; ein Literaturüberblick wurde bereits an anderer Stelle gegeben (vgl. 1.5.2.). Es sei nur noch einmal kurz erwähnt, daß sowohl eine Veränderung des peripheren T_4 -Metabolismus und eine Verminderung der Proteinbindung der Schilddrüsenhormone im Blut als auch eine hypothalamisch-hypophysäre Sollwertverstellung nachgewiesen werden konnten.

Die eigentlichen Ursachen des von der Norm abweichenden Verhaltens

(1) vgl. dazu T.Olsen, P.Lawberg, J.Wecke: Low serum triiodothyronine ..., a.a.O.; H.Wagner, Th.Hossdorf, H.Vosberg: Praktische Bedeutung von altersabhängigen Änderungen ..., a.a.O.

blieben dagegen bisher weitgehend im Dunkeln. Die bei Diabetikern und bei Personen unter Nahrungsentzug erhobenen Befunde führten viele Autoren zu der Annahme, daß intrazellulärer Nährstoffmangel die Ursache dieser Veränderungen sei. Es konnte gezeigt werden, daß die Schilddrüsenhormon-Konzentrationen nicht mit der Höhe des Blutzuckerspiegels (1), wohl aber mit der Glukoseutilisation (2) korreliert sind. In diesem Zusammenhang soll noch einmal daran erinnert werden, daß Schirop u.a.(3) bei Patienten mit schweren Schlafmittelvergiftungen eine diabetische Stoffwechsellage und eine verminderte Glukoseutilisation nachgewiesen haben.

Auch endogenen, streßbedingten Erhöhungen des Plasmakortisols - wie sie auch bei Patienten mit schweren Barbiturat-Intoxikationen nachgewiesen wurden (4) - wird eine gewisse Bedeutung beigemessen. Untersuchungen über die bekannten Nebenwirkungen von Glukokortikoiden auf das Hypophysen-Schilddrüsen-system (Hemmung der TSH-Sekretion, Hemmung der peripheren Konversion von T_4 zu T_3 , vgl. 1.3.) wurden zwar meist mit pharmakologischen Dosen durchgeführt. Alexander u.a.(5) fanden aber auch bei Patienten mit diabetischer Ketoazidose eine negative Korrelation zwischen Kortisol- und TSH-Konzentration, die hoch signifikant war; sie konnten allerdings keinen Zusammenhang zwischen der Höhe des Plasmakortisols und der T_3 - oder T_4 -Konzentration nachweisen. Askew u.a.(6) fanden bei operierten Patienten ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der Kortisolkonzentration und dem Verhalten von T_3 oder rT_3 . Der beobachtete Abfall von T_3 und der Anstieg von rT_3 in der postoperativen Phase war jedoch mit der Konzentration von Trans-

-
- (1) Ch.M.Alexander, E.M.Kaptein u.a.: Pattern of recovery of thyroid hormone indices ..., a.a.O.
 - (2) J.Saunders, S.E.H.Hall, P.H.Sönksen: Thyroid hormones in insulin requiring diabetes ..., a.a.O.
 - (3) Th.Schirop, E.Buschmann, F.Sorge: Verhalten der Glukosetoleranz, des Plasma-Insulins und des STH-Spiegels ..., a.a.O.
 - (4) R.Naeije, J.Golstein u.a.: Thyrotropin, prolactin and growth hormone responses to TRH ..., a.a.O.
 - (5) Ch.M.Alexander, E.M.Kaptein u.a.: Pattern of recovery of thyroid hormone indices ..., a.a.O.
 - (6) R.D.Askew, A.R.Bradwell, D.B.Ramsden: Interaction of thyroid hormones, glucocorticoids and their binding proteins ..., a.a.O.

kortin, dem Trägerprotein von Kortisol im Blut, korreliert; die Autoren sind deshalb der Ansicht, daß ein durch Absinken von Transkortin bedingter Anstieg des freien Kortisols zumindest zum Teil für die Veränderungen der Schilddrüsenparameter nach Operationen verantwortlich sein könnte.

Diese Untersuchungen können jedoch nicht die Frage klären, ob die bei Allgemeinerkrankungen auftretenden Normabweichungen des Schilddrüsensystems wirklich ursächlich auf Veränderungen der Glukoseutilisation oder des Plasmakortisols zurückzuführen sind, oder ob vielleicht alle diese Veränderungen unabhängig voneinander Ausdruck der Stressreaktion des Organismus sind.

Heinen u.a.(1) bezeichnen die bei Schwerkranken beschriebenen Veränderungen des Schilddrüsensystems - niedrige T_3 - und T_4 -Konzentrationen, niedriges basales TSH, fehlender TSH-Anstieg im TRH-Test - als "sekundäre Hypothyreose", da die Konstellation der Laborparameter diesem Krankheitsbild entspricht. Es scheint jedoch fraglich, ob die nachweisbare hypothalamisch-hypophysäre Hemmung ursächlich für die verminderten Hormonkonzentrationen verantwortlich gemacht werden kann. Wie einleitend ausführlicher geschildert (vgl. 1.5.2.), wurden bei verschiedenen Allgemeinerkrankungen Störungen des T_4 -Metabolismus in den peripheren Geweben und des Hormontransports im Blut nachgewiesen, die die beobachteten Verminderungen von T_3 und T_4 erklären könnten. Auch wurden in einigen Untersuchungen bei Patienten mit extra-thyreoidalen Krankheiten TSH-Werte nachgewiesen, die nicht niedriger oder sogar geringfügig höher als die gesunder Vergleichspersonen waren (vgl. Tab. 1.2.), was gegen die Annahme einer sekundären Hypothyreose spricht.

Möglicherweise könnte aber bei schwerkranken Patienten eine solche Komponente zusätzlich zu den peripheren Mechanismen hinzukommen. So wurden von Kaptein u.a.(2) bei Patienten einer Intensivstation T_4 -Produktionsraten gemessen, die zwar noch im Normbereich lagen, aber

(1) E.Heinen, J.Herrmann u.a.: Sekundäre Hypothyreose und ihre Beziehung zur Prognose ..., a.a.O.

(2) E.M.Kaptein, D.A.Grieb u.a.: Thyroxine metabolism in the low thyroxine state ..., a.a.O.

dennoch niedriger als die gesunder Vergleichspersonen waren. Durch Gabe von Dopamin, das ja die TSH-Sekretion hemmt, wird diese Störung noch verstärkt (1). Dennoch ist anzunehmen, daß insbesondere bei Intensivpatienten ohne Dopamintherapie, aber auch bei solchen, die Dopamininfusionen erhalten, der größte Teil der beobachteten Normabweichungen nicht ursächlich auf die (zweifelloso vorhandene) hypothalamisch-hypophysäre Hemmung zurückzuführen ist. Insofern beschreibt die Bezeichnung "sekundäre Hypothyreose" zwar die vorgefundenen Veränderungen, ist aber wohl nicht im ätiologischen Sinne zu verstehen.

Zum Schluß soll auf die Beobachtung eingegangen werden, daß es im Verlauf der Normalisierung der Hormonkonzentrationen bei einigen Patienten zu einem Anstieg von T_4 und FT_4 bis über die obere Normgrenze kommt.

Da sämtlichen Vergiftungen eine suizidale Absicht zugrundelag, ist in vielen Fällen das Vorliegen psychischer Störungen anzunehmen. Kirkegaard und Faber (2) wiesen sowohl bei endogenen Depressionen als auch bei nicht-endogenen Psychosen (unter anderem reaktiven Depressionen) Veränderungen der Schilddrüsenparameter nach, deren Muster von dem bei somatischen Erkrankungen abweicht. Im Vergleich mit den nach klinischer Besserung gemessenen Werten fanden sie bei ihren Patienten im akuten Stadium signifikant höhere Konzentrationen von T_4 , FT_4 -Index und rT_3 ; T_3 und FT_3 -Index blieben dagegen unverändert. Dies könnte möglicherweise die eigene Beobachtung erklären, daß T_4 und FT_4 in einigen Fällen auf übernormale Werte stieg, während dies für T_3 nur bei einer schwangeren Patientin der Fall war.

-
- (1) E.M.Kaptein, C.A.Spencer u.a.: Prolonged dopamine administration and thyroid hormone economy ..., a.a.O.
 - (2) C.Kirkegaard, J.Faber: Altered serum levels of thyroxine, triiodothyronines and diiodothyronines ..., a.a.O.

4.2. Zum Problem der Schilddrüsen-Stoffwechsellage bei schweren exogenen Intoxikationen

Die bei Patienten mit schweren Schlafmittelvergiftungen nachgewiesenen Verminderungen der Konzentration der Schilddrüsenhormone im Blut, in der Mehrzahl der Fälle bis in den hypothyreoten Bereich, werfen die Frage nach der Stoffwechselsituation auf, in der sich die Patienten in der Phase erniedrigter Hormonkonzentrationen befinden - also die Frage, ob eine hypothyreote Stoffwechsellage nachweisbar ist oder nicht. Die meisten der klinischen Parameter, die üblicherweise zur Beurteilung der Schilddrüsen-Funktionslage herangezogen werden (wie Vigilanzzustand, Körpertemperatur, Herzfrequenz, Blutdruck und Blutdruckamplitude) sind durch die Intoxikation selbst, durch im Verlauf auftretende Komplikationen und durch die Medikation so verändert, daß sie in dieser Situation keinen Anhaltspunkt bieten können. Es wurde deshalb das Verhalten von Cholesterin und Triglyzeriden im Plasma untersucht.

4.2.1. Das Verhalten von Cholesterin und Triglyzeriden

Von den 30 Patienten mit mindestens 5-tägiger Beobachtungsdauer, deren Schilddrüsenhormon-Konzentrationen in Abb. 4.1.a - d dargestellt wurden, konnten in 25 Fällen Cholesterin und Triglyzeride im Plasma bestimmt werden; das Verhalten der beiden Parameter bei dieser Patientengruppe ist in Abb. 4.10.b wiedergegeben. Zum Vergleich wurde der Mittelwert der T_3 - und T_4 -Konzentration der entsprechenden 25 Patienten errechnet (vgl. Abb. 4.10.a). Da hier weniger die absolute Höhe der Blutfette als vielmehr ihr Verhalten im Krankheitsverlauf von Interesse ist und da die Streubreite auch bei Gesunden bekanntermaßen recht groß ist, wurde darauf verzichtet, die gemessenen Einzelwerte von Cholesterin und Triglyzeriden darzustellen.

Abb. 4.10.b zeigt, daß die mittlere Cholesterinkonzentration dieser 25 Patienten in den ersten Tagen abfällt. Am Aufnahmetag liegt der Mittelwert bei 177 mg%; die Verlaufskurve erreicht am 3.Tag nach Klinikaufnahme ein Minimum von 102 mg% und steigt danach wieder leicht an. Cholesterin und Schilddrüsenhormone zeigen in etwa ein paralleles

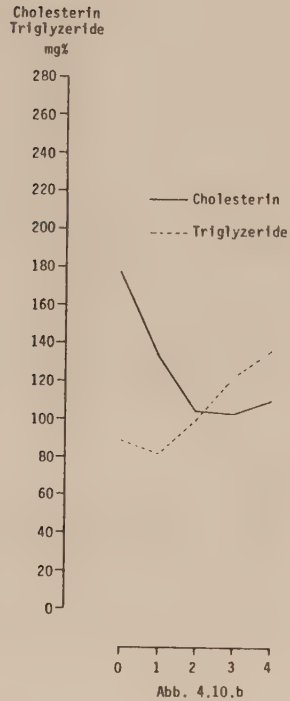
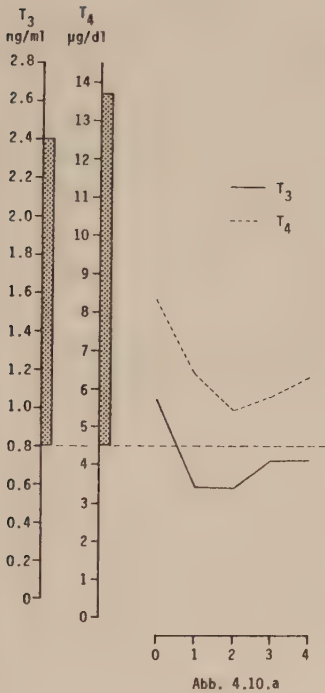


Abb. 4.10.a+b: Verhalten von T_3 , T_4 , Cholesterin und Triglyzeriden bei 25 Patienten mit mindestens 5-tägiger Beobachtungsdauer.

Weitere Erläuterungen siehe Abb. 4.1.

Verhalten, wenngleich T_3 und T_4 bereits einen Tag früher als Cholesterin wieder anzusteigen beginnen.

Der Mittelwert der Triglyzeridkonzentration läßt dagegen im Vergleich mit T_3 , T_4 und Cholesterin kein paralleles, aber auch kein eindeutig spiegelbildliches Verhalten erkennen. Vom Aufnahmetag bis zum 1.Tag nach Klinikaufnahme ist eine geringfügige Abnahme der Triglyzeridkonzentration erkennbar (von 88 mg% auf 81 mg%), während die Kurve an den folgenden Tagen bis auf 135 mg% ansteigt.

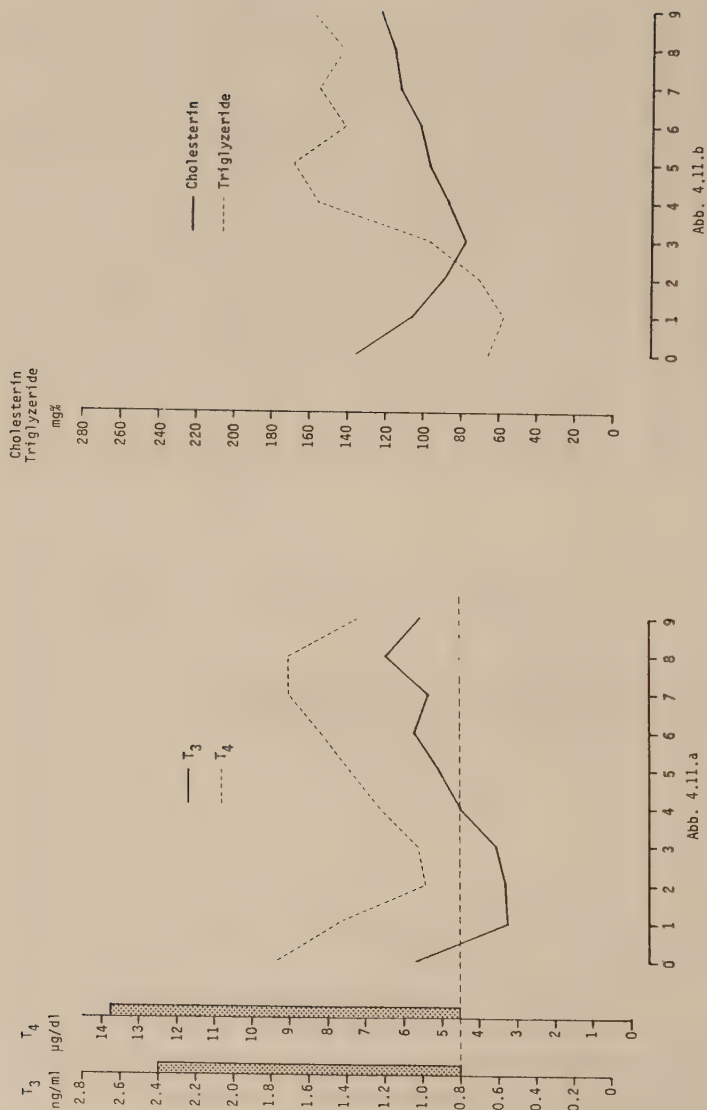


Abb. 4.11.a + b: Verhalten von T_3 , T_4 , Cholesterin und Triglyceriden bei 6 Patienten mit mindestens 10-tägiger Beobachtungsdauer.

<u>Minimalwerte</u> <u>von T₃</u>	unter 0.40 ng/ml	über 0.40 ng/ml	Bewertung
am gleichen Tag gemessene Werte	n = 18	n = 15	
Cholesterin	96 (70 - 186)	110 (77 - 178)	n.s.
Triglyzeride	109 (42 - 188)	77 (37 - 137)	n.s.

Tab. 4.8.: Verhalten von Cholesterin und Triglyzeriden bei Patienten, deren niedrigste T₃-Konzentrationen unter bzw. über 0.40 ng/ml lagen. n.s. = nicht signifikant

Die Cholesterin- und Triglyzeridkonzentrationen konnten auch bei 6 der 8 Patienten mit mindestens 10-tägiger Beobachtungsdauer (vgl. Abb. 4.2.a - d) bestimmt werden. Das Verhalten der Schilddrüsenhormone und der Blutfette bei dieser Patientengruppe ist in Abb. 4.11.a + b dargestellt.

Alle 4 Parameter zeigen in der Anfangsphase das gleiche Verhalten wie bei dem zuvor besprochenen Kollektiv von 25 Patienten: Es kommt zu einem parallelen Abfall von Schilddrüsenhormonen und Cholesterin, während die mittlere Triglyzeridkonzentration nach primärem leichten Absinken ansteigt. T₃ und T₄ steigen im Durchschnitt ab dem 3., Cholesterin ab dem 4.Tag nach Aufnahme wieder an; der Mittelwert der Triglyzeridkonzentration bleibt dagegen ab dem 4.Tag etwa auf gleicher Höhe. Abb. 4.11.b macht deutlich, daß Cholesterin und Triglyzeride sich auch im weiteren Krankheitsverlauf weder eindeutig parallel noch eindeutig spiegelbildlich verhalten.

Des weiteren wurde untersucht, ob die Blutfettwerte der Patienten, deren T₃-Konzentration im Verlauf bis auf unter 0.40 ng/ml absank, sich von denjenigen der übrigen Patienten unterscheiden. Das Ergebnis dieses Vergleichs ist Tab. 4.8. zu entnehmen.

Es zeigt sich, daß die Gruppe mit niedrigeren T_3 -Konzentrationen tendenziell, aber nicht signifikant geringere Cholesterinwerte aufweist. Die Triglyzeride dagegen liegen in der Tendenz bei diesen Patienten höher, doch ließ sich auch dieser Unterschied statistisch nicht sichern. Auch hier ist also nicht erkennbar, daß Cholesterin und Triglyzeride sich in bezug auf die T_3 -Konzentration ähnlich verhalten.

4.2.2. Diskussion

Für die Beantwortung der Frage, ob die bei vielen Krankheiten nachgewiesenen verminderten Konzentrationen der Schilddrüsenhormone durch eine Substitutionstherapie ausgeglichen werden sollen, ist es von entscheidender Bedeutung, in welcher Stoffwechselsituation sich die Patienten befinden. Im klinischen Bild wurden bei chronisch Kranken mit Niedrig- T_3 -Syndrom oder mit Erniedrigung beider Schilddrüsenhormone im allgemeinen keine Hinweise auf eine hypothyreote Stoffwechselslage gefunden (vgl. Tab. 1.2.), was auch zu der Bezeichnung "Syndrom des euthyreoten Kranken" geführt hat. Allerdings ist zu bedenken, daß die Symptome der Grundkrankheit die Manifestationen einer Hypothyreose maskieren könnten. Bei akuten Krankheiten mit ihrer stärker ausgeprägten Allgemeinsymptomatik ist die Beurteilung der Schilddrüsenfunktionslage aufgrund des klinischen Bildes noch mehr erschwert.

Die Cholesterinkonzentration im Blut, deren absolute Höhe von vielen Faktoren abhängt und deshalb in diesem Zusammenhang wenig aussagekräftig ist, gilt als ein Parameter, der gut zur Verlaufsbeobachtung bei Schilddrüsenenerkrankungen geeignet ist, da er sehr sensibel Veränderungen der Schilddrüsenhormon-Aktivität im Gewebe anzeigt; Schilddrüsenhormone und Cholesterin verhalten sich dabei spiegelbildlich. Die Konzentration der Triglyzeride wird in gleicher Weise beeinflusst, reagiert jedoch weniger empfindlich.

Bei den hier untersuchten Patienten fand sich ein paralleler Kurvenverlauf von T_3 bzw. T_4 und Cholesterin, während das Verhalten der Triglyzeride keine eindeutige Beziehung zum Verhalten der Schilddrüsenhormone erkennen läßt. Unter der Annahme, daß das Absinken der Konzentration von T_3 und T_4 zu einer hypothyreoten Stoffwechselslage

führt, müßte man aber in der Anfangsphase ein Ansteigen, im weiteren Verlauf wieder sinkende Blutfettwerte erwarten. Weder die Verlaufskurve von Cholesterin noch die der Triglyzeride verhält sich also so, daß sich die Veränderungen der Schilddrüsenhormone erkennbar widerspiegeln würden. Diese Ergebnisse zeigen, daß die Blutfette bei diesen Patienten keinen Hinweis auf eine Hypothyreose geben, sondern primär durch andere Faktoren (wie z.B. Grundkrankheit, veränderte Ernährungssituation) beeinflußt werden.

Hier müssen allerdings Einschränkungen gemacht werden:

1. Es ist denkbar, daß die Verminderung der T_3 - und T_4 -Konzentration durchaus mit entsprechenden metabolischen Veränderungen einhergeht, daß diese Effekte aber durch andere Einflüsse überlagert werden und deshalb im Verlauf der Cholesterin- und Triglyzeridkurven nicht erkennbar sind.

Unter dieser Annahme sollte man aber erwarten, daß die Patienten mit sehr niedrigen T_3 -Konzentrationen höhere Cholesterin- und Triglyzeridkonzentrationen aufweisen als die übrigen Patienten. Es ließ sich jedoch kein signifikanter Unterschied finden; Cholesterin war bei dieser Gruppe tendenziell sogar niedriger.

2. Im allgemeinen entwickelt sich das typische Krankheitsbild der Hypothyreose schleichend, weshalb sich die Frage stellt, ob der Zeitraum, innerhalb dessen die Veränderungen der Schilddrüsenparameter bei schweren exogenen Intoxikationen nachweisbar sind, überhaupt ausreicht, Symptome einer Hypothyreose zutage treten zu lassen.

In diesem Zusammenhang soll noch einmal erwähnt werden, daß auch Patienten mit chronischen Krankheiten, bei denen die Erniedrigung der Schilddrüsenhormone über einen längeren Zeitraum besteht, aufgrund des klinischen Bildes stets als euthyreot beurteilt wurden (vgl. Tab. 1.2.).

Aus den Ergebnissen der Cholesterin- und Triglyzerid-Bestimmungen wird man dennoch nicht den Schluß ziehen dürfen, daß eine hypothyreote Stoffwechsellaage ausgeschlossen ist; dazu sind die erhobenen Befunde zu grob und zu unspezifisch. Es läßt sich lediglich festhalten, daß sich kein Hinweis auf metabolische Konsequenzen der erniedrigten Schilddrüsenhormonkonzentrationen ergeben hat.

Von vielen Autoren wurde die Tatsache, daß es bei extrathyreoidalen Erkrankungen trotz subnormaler Konzentrationen der Schilddrüsenhormone weder zu einem Anstieg des basalen TSH noch zu einer Steigerung der TSH-Antwort im TRH-Test kommt, als Hinweis auf den euthyreoten Funktionszustand bewertet. Die Befunde, die bei Patienten unter völligem Nahrungsentzug erhoben wurden, zeigen jedoch, daß eine solche Interpretation Probleme in sich birgt: Normalerweise kommt es beim Fasten zu einer Reduktion des Grundumsatzes, was im Sinne eines Sparmechanismus gedeutet werden kann. Wird der gleichzeitige Abfall der T_3 -Konzentration durch exogene Zufuhr von T_3 verhindert, bleibt die Verminderung des Grundumsatzes aus (1). Unter Aufrechterhaltung des Ausgangsniveaus von T_3 nimmt die Harnstoffausscheidung, die beim Fasten als Zeichen des Proteinkatabolismus leicht erhöht ist, deutlich weiter zu (2), und es kommt zu einer verstärkten Ausscheidung von 3-Methylhistidin, einem Indikator für den Grad des Abbaus von Muskelgewebe (3).

Es zeigt sich also, daß die Verminderung von T_3 in diesem Rahmen durchaus metabolische Konsequenzen hat. Ob man allerdings von "Hypothyreose" sprechen sollte, erscheint fraglich; denn dieser Begriff impliziert einen Mangel an thyreomimetischer Aktivität, der bei den fastenden Personen nicht vorliegen dürfte. Vielmehr scheint eine Reduktion von Schilddrüsenhormonen mit entsprechend verminderter Hormonwirkung in den Geweben unter Nahrungsentzug genau den momentanen Bedürfnissen des Organismus zu entsprechen, so daß das Absinken der T_3 -Konzentration wohl als physiologisch sinnvoller Anpassungsvorgang zu betrachten ist. Dementsprechend interpretieren auch Vagenakis u.a. (4) die beim Hungern auftretenden Veränderungen der peripheren Konversion von T_4 als Umlenkung des Metabolismus weg von der Produktion

-
- (1) D.Mince, C.S.Pittman: Tissue hypothyroidism due to reduced triiodothyronine (T_3) production ..., a.a.O.
 - (2) D.F.Gardner, M.M.Kaplan u.a.: Effect of triiodothyronine replacement ..., a.a.O.; L.Vignaty, R.J.Finley u.a.: Protein conservation during prolonged fast: a function of triiodothyronine levels. Trans.Assoc.Am.Physicians 91(1978), S.169-179
 - (3) K.D.Burman, L.Wartofsky u.a.: The effect of T_3 and reverse T_3 administration ..., a.a.O.
 - (4) A.G.Vagenakis, A.Burger u.a.: Diversion of peripheral thyroxine metabolism ..., a.a.O.

aktiver (T_3) hin zur Produktion inaktiver Metaboliten (rT_3). Das Ausbleiben eines TSH-Anstiegs könnte als Ausdruck zentraler Sollwertverstellung gedeutet werden, wie sie im Rahmen von Anpassungsvorgängen auch für andere Hormone und physiologische Größen bekannt ist.

Die Frage ist nun, welche biologische Bedeutung den Veränderungen der Schilddrüsenhormone bei systemischen Krankheiten zukommt. In der erreichbaren Literatur waren keine Untersuchungen zur Schilddrüsen-Stoffwechsellaage bei akuten Krankheiten zu finden. Auch bei chronischen Krankheiten sind die Veröffentlichungen bisher nur spärlich. Chopra u.a.(1) fanden bei Patienten mit Leberzirrhose, die erniedrigte T_3 - und leicht erniedrigte T_4 -Konzentrationen aufwiesen, den klinischen Eindruck einer euthyreoten Funktionslage bestätigt durch normale Achillessehnen-Reflexzeiten und normale Ergebnisse indirekter Messungen der Herzkontraktilität (Pulswellen-Ankunftszeit). In einer detaillierten Untersuchung anhand von Grundumsatz, Achillessehnen-Reflexzeit, Pulswellen-Ankunftszeit, Serumcholesterin und Aktivitätsbestimmungen der CPK fanden Spector u.a.(2) bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und erniedrigten T_3 -Werten ebenfalls keinen Hinweis auf eine Hypothyreose; CPK und Cholesterin waren sogar signifikant niedriger bei Patienten mit subnormalen T_3 -Konzentrationen als bei solchen, deren T_3 -Werte noch im Normbereich lagen, was gegen die Annahme eines Mangels an hormoneller Aktivität spricht. Die eigenen Ergebnisse der Cholesterin-Bestimmungen weisen in die gleiche Richtung wie diese Befunde, wenngleich hier keine statistisch signifikanten Unterschiede festzustellen waren.

Bei Patienten mit chronischen Krankheiten konnten also - im Gegensatz zu fastenden Personen - keine metabolischen Auswirkungen vermindelter Hormonkonzentrationen nachgewiesen werden. Dennoch sind die meisten Autoren der Ansicht, daß eine Abnahme der Konzentration der Schilddrüsenhormone als adaptiver Vorgang, als Schutzmechanismus des Orga-

(1) I.J.Chopra, D.H.Solomon u.a.: Alterations in circulating thyroid hormones ..., a.a.O.

(2) D.A.Spector, P.J.Davis u.a.: Thyroid function and metabolic state in chronic renal failure. A.a.O.

nismus zur Begrenzung des Katabolismus (entweder durch Reduzierung des Grundumsatzes oder durch Limitierung hypermetaboler Zustände im Rahmen akuter Krankheiten) zu werten ist (1). Sollte diese Annahme zutreffen, müßte man erwarten, daß eine Substitution von Schilddrüsenhormonen, eine "Normalisierung" der Laborparameter, eher schädliche als positive Auswirkungen hat. Untersuchungen am Menschen zur Prognose mit und ohne Hormonsubstitution gibt es bisher nicht; in einem schon länger zurückliegenden Tierexperiment konnten Reichlin und Glaser (2) jedoch zeigen, daß Ratten mit Pneumokokken-Pneumonie, die hohe Dosen von Thyroxin erhielten, früher starben als unbehandelte Tiere.

Einigkeit herrscht darüber, daß die beschriebenen Veränderungen der Schilddrüsenparameter Folge, nicht Ursache des schlechten Zustandes der Patienten sind. Heinen u.a.(3) schließen jedoch nicht aus, daß die niedrigen Hormonkonzentrationen sekundär die Prognose beeinträchtigen könnten, da bekannt ist, daß bei Hypothyreose die Toxizität von Digitalisglykosiden erhöht, die Wirkung von Katecholaminen vermindert und die Nierenfunktion beeinträchtigt ist. Sie vertreten deshalb die Auffassung, daß bei Schwerkranken eine Substitution von Schilddrüsenhormonen zu diskutieren sei.

Meyer u.a.(4) konnten an 19 Patienten im dopaminabhängigen septischen Schock zeigen, daß die Gabe von T_3 in einer Dosierung von 100 - 200 µg pro Tag zu einem Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks sowie zu einer Steigerung der peripheren Durchblutung führt, wahrscheinlich über eine Zunahme des Herzschlagvolumens. Aufgrund der noch nicht ausreichenden klinisch-wissenschaftlichen Erprobung sprechen die Autoren jedoch auch für den Spezialfall des septischen

-
- (1) vgl. hierzu z.B. R.D.Utiger: Decreased extrathyroidal triiodothyronine production in nonthyroidal illness: benefit or harm? Am.J.Med. 69(1980), S.807 - 810
 - (2) S.Reichlin, R.J.Glaser: Thyroid function in experimental streptococcal pneumonia in the rat. J.Exp.Med. 107(1958), S.219 - 236
 - (3) E.Heinen, J.Herrmann u.a.: Sekundäre Hypothyreose und ihre Beziehung zur Prognose ..., a.a.O.
 - (4) T.Meyer, E.van den Berg u.a.: Behandlung des dopaminabhängigen Schocks mit Trijodthyronin - ein vorläufiger Bericht. Intensivmed. 17(1980), S.148 - 152

Schocks noch keine allgemeine Therapieempfehlung aus. Unklar bleibt auch, ob die Anwendung von Trijodthyronin bei diesen Patienten im Endeffekt die Prognose verbessert hat.

Die Gabe von Schilddrüsenhormonen bei Patienten mit schweren Schlafmittelvergiftungen scheint mir aus zwei Gründen problematisch: Zum einen ist nach wie vor die Frage ungeklärt, ob die verminderten Hormonkonzentrationen bei Allgemeinerkrankungen wirklich metabolische Konsequenzen haben, d.h. zu einer Reduzierung hormoneller Aktivität in den Geweben führen. Sollte dies aber der Fall sein, scheint es problematisch, diesem wahrscheinlich sinnvollen Anpassungsvorgang durch Hormonsubstitution entgegenzuwirken; denn eine Verminderung des Grundumsatzes und damit des Sauerstoffbedarfs mit dadurch reduzierten Anforderungen an Kreislauf und Atmung könnte durchaus von Vorteil sein. Obwohl die oben beschriebenen Ergebnisse von Meyer u.a. (1) darauf hindeuten, daß die Substitution von Schilddrüsenhormonen in bestimmten Situationen auch positive Auswirkungen haben kann, sind die Auswirkungen auf die Prognose noch völlig unklar. Auf alle Fälle ist die Gefährlichkeit einer solchen Therapie durchaus zu bedenken.

(1) T.Meyer, E.van den Berg u.a.: Behandlung des dopaminabhängigen Schocks mit Trijodthyronin ..., a.a.O.

5. Zusammenfassung

Bei einer Vielzahl von extrathyreoidalen Erkrankungen finden sich Veränderungen im Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsensystem, deren biologische Bedeutung noch nicht klar ist. Die vorliegende Arbeit untersucht das Verhalten einiger Schilddrüsenparameter bei 40 Patienten mit akuten, schweren Vergiftungen mit Hypnotika, Tranquillizern und Psychopharmaka. Die Ergebnisse können folgendermaßen zusammengefaßt werden:

1. Im Verlauf des akuten Krankheitsgeschehens kommt es zu deutlichen Veränderungen der Plasmakonzentrationen von T_3 , T_4 , FT_4 und TSH: In der Akutphase läßt sich ein starkes Absinken dieser Hormone nachweisen.

Bei einer Gruppe von 30 Patienten mit mindestens 5-tägiger Beobachtungsdauer liegen am Aufnahmetag die Mittelwerte von T_3 (0.89 ng/ml), T_4 (7.8 ug/dl), FT_4 (1.86 ng/dl, nur bei 16 Patienten bestimmt) und TSH (1.3 uU/ml) zwar im Normbereich, doch weisen bereits 40% der Patienten subnormale T_3 -, 23% subnormale T_4 - und 19% subnormale FT_4 -Konzentrationen auf, wobei TSH in keinem Fall erhöht ist. Alle 4 Parameter fallen an den folgenden Tagen ab; die Mittelwerte erreichen am 2. Tag nach Klinikaufnahme ein Minimum, wobei T_3 mit 0.50 ng/ml deutlich unter der Normgrenze liegt, während T_4 mit 5.6 ug/dl und FT_4 mit 1.21 ng/dl noch im Bereich der Norm zu messen sind. TSH ist am 2. Tag mit 0.9 uU/ml gering niedriger als am Aufnahmetag.

An den folgenden Tagen steigen T_3 , T_4 und FT_4 wieder leicht an; TSH zeigt einen deutlichen Anstieg und liegt am 4. Tag nach Klinikaufnahme mit 1.7 uU/ml höher als am Aufnahmetag, wobei jedoch keiner der Einzelwerte die obere Normgrenze überschreitet. Es findet sich also ein paralleles Verhalten von TSH und Schilddrüsenhormonen.

Erniedrigte Konzentrationen von Schilddrüsenhormonen im Blut sind bei den untersuchten Patienten ein sehr häufiger Befund. Von den

40 Patienten weisen zu irgendeinem Zeitpunkt des Krankheitsverlaufs 85% subnormale T_3 -Konzentrationen und 60% subnormale T_4 -Konzentrationen auf. FT_4 fällt bei den 21 Patienten, bei denen es gemessen wurde, in 57% der Fälle bis unter die Normgrenze. Die stärksten Veränderungen zeigt T_3 : Es ist häufiger und im Durchschnitt über einen längeren Zeitraum erniedrigt als T_4 und FT_4 .

2. Die beobachteten Veränderungen der Schilddrüsenparameter sind reversibel. Auch ohne schilddrüsenpezifische Therapie kommt es mit Besserung des klinischen Bildes zu einer Normalisierung der Hormonkonzentrationen im Blut.

Die im Anschluß an den Tiefpunkt der Verlaufskurven gemessenen Maximalkonzentrationen von T_3 , T_4 , FT_4 und TSH übersteigen die Werte des Aufnahmetages. Die Mittelwerte der am Entlassungstag bei 7 Patienten gemessenen Konzentrationen der 4 Parameter liegen im Normbereich. Von 17 Patienten, die bis mindestens einen Tag vor der Entlassung beobachtet werden konnten, zeigen zu diesem Zeitpunkt zwar noch 29% erniedrigte T_3 - und 12% erniedrigte T_4 -Konzentrationen; doch läßt in allen Fällen entweder eine steigende Tendenz der Hormonkonzentrationen oder ein deutlicher TSH-Anstieg eine weitere Normalisierung erwarten.

Eine Ausnahme machen die Patienten, die während des Krankenhausaufenthalts verstarben. Bei 3 der 4 Verstorbenen fällt T_3 bis auf nicht meßbare Werte ab, T_4 zeigt ein progredientes Absinken bis zur Normgrenze oder darunter, und TSH steigt nicht an.

3. Über das Verhalten von rT_3 können keine definitiven Aussagen gemacht werden, da dieses Hormon nur bei 6 Patienten gemessen wurde. Doch scheint die Tendenz der Ergebnisse die Aussage anderer Untersuchungen (1) zu bestätigen, nach denen rT_3 bei Patienten mit Allgemeinerkrankungen ein sehr heterogenes Verhalten zeigt. Bei 4 der 6 Patienten findet sich ein spiegelbildlicher, in einem Fall dage-

(1) vgl. dazu Kap. 1.5.1.

gen ein völlig paralleler Kurvenverlauf von T_3 und rT_3 , während sich beim 6. Patienten keine eindeutige Beziehung zwischen den Verlaufskurven beider Hormone erkennen läßt.

Auch die absolute Höhe der rT_3 -Konzentration variiert stark: In 3 Fällen steigt rT_3 deutlich bis über die obere Normgrenze, bei 2 Patienten bleibt es im Normbereich, bei einer Patientin liegt es überwiegend im subnormalen Bereich.

4. Um mögliche Ursachen der beschriebenen Veränderungen im Schilddrüsensystem oder weitere Einflußfaktoren zu erkennen, wurde der Zusammenhang zwischen den Konzentrationen von T_3 , T_4 und TSH und folgenden Parametern untersucht:

Alter der Patienten: Zwischen Patienten, die älter als 40 Jahre sind, und jüngeren Patienten finden sich weder am Aufnahmetag noch am Tiefpunkt der Verlaufskurve signifikante Unterschiede der Hormonkonzentrationen. Zu beiden Zeitpunkten liegt T_3 bei älteren Patienten allerdings tendenziell etwas niedriger, doch hat das Lebensalter keinen entscheidenden Einfluß auf die beobachteten Veränderungen im Schilddrüsensystem.

Art der eingenommenen Gifte: Aufgrund des häufigen Vorkommens konnte der Einfluß von Benzodiazepinen und von Barbituraten geprüft werden. Patienten mit und ohne Einnahme von Benzodiazepinen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer T_3 -, T_4 - und TSH-Konzentration weder am Aufnahmetag noch am Tiefpunkt der Verlaufskurve signifikant. Dagegen finden sich bei den Patienten, bei denen Barbiturate nachgewiesen wurden, am Aufnahmetag niedrigere T_4 -Konzentrationen als bei den übrigen Patienten ($6.2 \mu\text{g/dl}$ gegenüber $8.8 \mu\text{g/dl}$, $p < 0.05$), während sich T_3 und TSH nicht signifikant unterscheiden. Im weiteren Verlauf verliert sich dieser Unterschied, am Tiefpunkt der Verlaufskurve unterscheiden sich die T_4 -Konzentrationen beider Gruppen nicht. Dieses Verhalten könnte durch eine hemmende Wirkung von Barbituraten auf die Schilddrüsensekretion erklärt werden.

Schweregrad der Vergiftung: Als Anhaltspunkt für den Intoxikationsgrad diente die Dauer der Bewußtlosigkeit. Eine Gruppe von Patienten, die über mindestens 2 Tage nach Klinikaufnahme bewußtlos waren, zeigt im Vergleich mit den übrigen Patienten signifikant niedrigere T_3 -Konzentrationen sowohl am Aufnahmetag (0.53 ng/ml gegenüber 0.97 ng/ml, $p=0.05$) als auch am Tiefpunkt der Verlaufskurve (0.22 ng/ml gegenüber 0.50 ng/ml, $p<0.02$). T_4 ist bei den länger bewußtlosen Patienten in der Tendenz ebenfalls niedriger, doch läßt sich der Unterschied statistisch nicht sichern. TSH unterscheidet sich nur geringfügig.

Therapie: Da fast alle Patienten Dopamin erhielten, konnte der Einfluß dieses Pharmakons auf die Schilddrüsenparameter nicht überprüft werden.

Untersucht wurde das Verhalten von T_3 , T_4 und TSH bei Patienten mit und ohne Hämo-perfusion. Es finden sich keine signifikanten Unterschiede in den Minimalkonzentrationen dieser Hormone zwischen beiden Gruppen, wenn-gleich T_3 bei Patienten mit Hämo-perfusionen auf tenden-ziell niedrigere Werte abfällt. Die Messung von T_3 , T_4 , FT_4 und TSH bei 2 Patienten während einer 4-stündigen Hämo-perfusion über Aktivkohle zeigt, daß es teilweise zwar zu Hormonverlusten in die Kohlekartusche kommt; dennoch sinken die Hormonkonzentrationen im Blut über diesen Zeitraum nicht oder nur geringfügig ab.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß der Beitrag der Hämo-perfusion zu den beobachteten Normabweichungen der Schilddrüsenparameter gering ist. Eine gewisse zusätz-liche Reduktion der Hormonkonzentrationen durch die durchgeführten Hämo-perfusionen ist jedoch nicht auszu-schließen.

Dagegen wird nicht angenommen, daß die Anwendung von Hämodialyse oder forcierter Diurese zu einer Verminde-rung der Hormonkonzentrationen führt.

Die Verminderung von T_3 , T_4 , FT_4 und TSH bei Patienten mit schwe-

ren Schlafmittelvergiftungen wird vor allem als Folge der unspezifischen Schädigung des Organismus gesehen in Analogie zu den bei vielen anderen Allgemeinerkrankungen, beim Fasten und in der postoperativen Phase beobachteten Normabweichungen im Schilddrüsensystem. Dabei kommt dem Schweregrad der Vergiftung (beurteilt anhand der Dauer der Bewußtlosigkeit) eine gewisse Bedeutung für das Ausmaß der Veränderungen zu, während das Alter der Patienten keinen entscheidenden Einfluß hat.

Außer diesen allgemeinen Faktoren sind bei den hier untersuchten Patienten auch spezifische, vergiftungs- oder therapiebedingte Einflüsse zu bedenken. Die Ergebnisse legen die Annahme nahe, daß die Einnahme von Barbituraten zu einer zusätzlichen Reduktion der T_4 -Konzentration führt. Der Durchführung von Hämoperfusionen als Detoxikationsmaßnahme kommt möglicherweise ebenfalls eine gewisse, wenngleich geringe Bedeutung im Hinblick auf die Normabweichungen der Schilddrüsenhormone zu. Es ist anzunehmen, daß ein Teil der Veränderungen von T_4 und eventuell auch von TSH auf die Wirkung von Dopamin zurückgeführt werden kann, was hier jedoch nicht gesondert überprüft werden konnte.

Welcher Teil der beschriebenen Normabweichungen im Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsensystem jeweils auf die Wirkung der einzelnen Faktoren zurückzuführen ist, muß offen bleiben.

5. Um einen Anhaltspunkt über die Schilddrüsen-Stoffwechsellaage der Patienten zu erhalten, wurde in 34 Fällen das Verhalten von Cholesterin und Triglyzeriden im Blut untersucht. Es findet sich ein paralleler Kurvenverlauf von Cholesterin und Schilddrüsenhormonen, während sich die Triglyzeride in bezug auf T_3 und T_4 weder eindeutig parallel noch eindeutig spiegelbildlich verhalten.

Bei Patienten mit minimalen T_3 -Konzentrationen unter 0.40 ng/ml liegt Cholesterin geringfügig, aber nicht signifikant niedriger als bei Patienten, deren T_3 -Konzentration im Krankheitsverlauf nicht unter 0.40 ng/ml abfiel, während die Triglyzeride leicht, aber ebenfalls nicht signifikant höhere Werte aufweisen.

Das beschriebene Verhalten von Cholesterin spricht nicht für die Annahme eines Mangels an Schilddrüsenhormonwirkung in der Phase

erniedrigter Hormonkonzentrationen, sondern vielmehr dafür, daß andere Einflüsse auf die Blutfette (z.B. die Umstellung der Ernährung) im Vordergrund stehen. Da Cholesterin und Triglyzeride aber relativ grobe und unspezifische Parameter zur Beurteilung der Schilddrüsen-Stoffwechsellage sind, lassen die vorliegenden Ergebnisse keine positive Aussage darüber zu, ob es bei den untersuchten Patienten zu einer echten "Organhypothyreose" kommt; es läßt sich lediglich festhalten, daß sich dafür kein Hinweis ergeben hat.

Sollte es jedoch im Rahmen schwerer Schlafmittelvergiftungen wirklich zu einer verminderten Aktivität von Schilddrüsenhormonen im Gewebe kommen, könnte dies auch Ausdruck eines sinnvollen Anpassungsvorgangs des Organismus zur Begrenzung des Katabolismus sein. In diesem Fall wäre eine Substitution von Schilddrüsenhormonen als gefährlich anzusehen.

6. Abkürzungsverzeichnis

ACTH	-	adrenocorticotropes Hormon
ADH	-	antidiuretisches Hormon
FT_3/FT_4	-	freies Trijodthyronin / Thyroxin
FT_3I/FT_4I	-	freies Trijodthyronin- / Thyroxin-Index
PBJ	-	Protein-gebundenes Jod (protein bound iodine)
RIA	-	Radioimmunoassay
rT_3	-	reverse- T_3 , 3,3',5'-Trijodthyronin
STH	-	somatotropes Hormon, Wachstumshormon
TBG	-	Thyroxin-bindendes Globulin
TBPA	-	Thyroxin-bindendes Präalbumin
TRH	-	Thyrotropin-releasing Hormon
TSH	-	Thyreoida-stimulierendes Hormon, Thyrotropin

7. Literaturverzeichnis

1. ALEXANDER, CH.M., E.M.KAPTEIN, S.M.C.LUM, C.A.SPENCER, D.KUMAR, J.T.NICOLOFF: Pattern of recovery of thyroid hormone indices associated with treatment of diabetes mellitus. J.Clin.Endocrinol. Metab. 54(1982), S.362 - 366
2. ASKEW, R.D., A.R.BRADWELL, D.B.RAMSDEN: Interaction of thyroid hormones, glucocorticoids and their binding proteins in surgical stress. J.Endocrinol. 85(1980), S.36P - 37P
3. BALSAM, A., S.H.INGBAR, F.SEXTON: The influence of fasting, diabetes and several pharmacological agents on the pathways of thyroxine metabolism in rat liver. J.Clin.Invest. 62(1978), S.415 - 424
4. BARCKOW, D., TH.SCHIROP, R.LODDENKEMPER, D.ZIMMERMANN, H.OHLMEIER, J.KORSUKEWITZ: Möglichkeiten zur Beeinflussung pulmonaler Komplikationen bei schweren Schlafmittelvergiftungen. Intensivmed. 2(1976), S.204 - 209
5. BELLABARBA, D., M.INADA, N.VARSANO-AHARON, K.STERLING: Thyroxine transport and turnover in major nonthyroidal illness. J.Clin.Endocrinol.Metab. 28(1968), S.1023 - 1030
6. BERMUDEZ, F., M.I.SURKS, J.H.OPPENHEIMER: High incidence of decreased serum triiodothyronine concentration in patients with nonthyroidal disease. J.Clin.Endocrinol.Metab. 41(1975), S.27 - 40
7. BESSES, G.S., G.N.BURROW, S.W.SPAULDING, R.K.DONABEDIAN: Dopamine infusion acutely inhibits the TSH and prolactin response to TRH. J.Clin.Endocrinol.Metab. 41(1975), S.985 - 988
8. BEYER, H.-K., P.SCHUSTER, H.PRESSLER: Schilddrüsenfunktion bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. Nuklearmed. 19(1980), S.283 - 287
9. BEYER, H.-K., P.SCHUSTER, H.PRESSLER: Bestimmung der Schilddrüsenhormonkonzentration im Dialysat und Ermittlung des Schilddrüsenhormonverlustes während einer Hämodialyse. Nuklearmed. 19(1980), S.288 - 293
10. BEYER, H.-K., P.SCHUSTER, H.PRESSLER: Bestimmung des Schilddrüsenhormonverlustes während einer Hämodialyse durch Anwendung eines Hormontracers im in-vitro-Versuch. Nuklearmed. 19(1980), S.294 - 298
11. BODZIONY, D., F.KOKOT, S.CZEKALSKI: Thyroid function in patients with acute renal failure. Int.Urol.Nephrol. 13(1981), S.81 - 88
12. BRATUSCH-MARRAIN, P., H.VIERHAPPER, B.GRUBECK-LOEBENSTEIN, W.WALDHÄUSL, A.GASSNER, G.KLEINBERGER, M.PICHLER: Schilddrüsenfunktion bei schwerstkranken Patienten: "low-T₄" Syndrom. Intensivmed. 18(1981), S.38 - 42

13. BRAVERMAN, L.E., C.M.ABREAU, P.BROCK, R.KLEINMANN, L.FOURNIER, G.ODSTRCHEL, H.J.P.SCHOEMAKER: Measurement of serum free thyroxine by RIA in various clinical states. *J.Nucl.Med.* 21(1980), S.233 - 239
14. BROWN, M.R., G.A.HEDGE: Thyroid secretion in the unanesthetized, stress-free rat and its suppression by pentobarbital. *Neuroendocrinology* 9(1972), S.158 - 174
15. BURGER, A., P.NICOD, P.SUTER, M.B.VALLOTTON, A.VAGENAKIS, L.BRAVERMAN: Reduced active thyroid hormone levels in acute illness. *Lancet* I(1976), S.653 - 655
16. BURMAN, K.D., H.C.YEAGER, W.A.BRIGGS, J.M.EARLL, L.WARTOFSKY: Resin hemoperfusion: a method of removing circulating thyroid hormones. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 42(1976), S.70 - 78
17. BURMAN, K.D., L.WARTOFSKY, R.E.DINTERMAN, PH.KESLER, R.W.WANNE-MACHER jr.: The effect of T₃ and reverse T₃ administration on muscle protein catabolism during fasting as measured by 3-methyl-histidine excretion. *Metabolism* 28(1979), S.805 - 813
18. BURR, W.A., R.S.GRIFFITHS, E.G.BLACK, R.HOFFENBERG, H.MEINHOLD, K.W.WENZEL: Serum triiodothyronine and reverse-triiodothyronine concentrations after surgical operation. *Lancet* II(1975), S.1277 - 1279
19. BURR, W.A., D.B.RAMSDEN, R.S.GRIFFITHS, E.G.BLACK, H.MEINHOLD, K.W.WENZEL: Effect of a single dose of dexamethasone on serum concentrations of thyroid hormones. *Lancet* II(1976), S.58 - 61
20. CARTER, J.N., C.J.EASTMAN, J.M.CORCORAN, L.LAZARUS: Effect of severe chronic illness on thyroid function. *Lancet* II(1974), S.971 - 974
21. CAVALIERI, R.R., L.C.SUNG, C.E.BECKER: Effects of phenobarbital on thyroxine and triiodothyronine kinetics in Graves' disease. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 37(1973), S.308 - 316
22. CAVALIERI, R.R., R.PITT-RIVERS: The effects of drugs on the distribution and metabolism of thyroid hormones. *Pharmac.Rev.* 33(1981), S.55 - 80
23. CHAN, V., J.LANDON: Urinary thyroxine excretion as index of thyroid function. *Lancet* I(1972), S.4 - 6
24. CHOPRA, I.J., D.H.SOLOMON, G.N.CHUA TECO: Thyroxine: just a pro-hormone or a hormone too? *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 36(1973), S.1050 - 1057
25. CHOPRA, I.J., D.H.SOLOMON, U.CHOPRA, R.T.YOUNG, G.N.CHUA TECO: Alterations in circulating thyroid hormones and thyrotropin in hepatic cirrhosis: evidence for euthyroidism despite subnormal serum triiodothyronine. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 39(1974), S.501 - 511

26. CHOPRA, I.J., D.E.WILLIAMS, J.ORGIAZZI, D.H.SOLOMON: Opposite effects of dexamethasone on serum concentrations of 3,3',5'-triiodothyronine (reverse-T₃) and 3,5,3'-triiodothyronine (T₃). *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 41(1975), S.911 - 920
27. CHOPRA, I.J., U.CHOPRA, S.R.SMITH, M.REZA, D.H.SOLOMON: Reciprocal changes in serum concentrations of 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T₃) and 3,3',5-triiodothyronine (T₃) in systemic illness. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 41(1975), S.1043 - 1049
28. CHOPRA, I.J.: An assessment of daily production and significance of thyroidal 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T₃) in man. *J.Clin.Invest.* 58(1976), S.32 - 40
29. CHOPRA, I.J.: A study of extrathyroidal conversion of thyroxine (T₄) to 3,5,3'-triiodothyronine (T₃) in vitro. *Endocrinology* 101(1977), S.453 - 463
30. CHOPRA, I.J., D.H.SOLOMON, G.W.HEPNER, A.A.MORGENSTEIN: Misleadingly low free thyroxine index and usefulness of reverse triiodothyronine measurement in nonthyroidal illnesses. *Ann.Intern. Med.* 90(1979), S.905 - 912
31. CHOPRA, I.J., G.N.CHUA TECO, A.H.NGUYEN, D.H.SOLOMON: In search of an inhibitor of thyroid hormone binding to serum proteins in nonthyroidal illnesses. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 49(1979), S.63 - 69
32. CHOPRA, I.J., A.J.VAN HERLE, G.N.CHUA TECO, A.H.NGUYEN: Serum free thyroxine in thyroidal and nonthyroidal illnesses: a comparison of measurements by radioimmunoassay, equilibrium dialysis and free thyroxine index. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 51(1980), S.135 - 143
33. DELITALA, G., L.DEVILLA, A.CANESSA, F.D'ASTA: On the role of dopamine receptors in the central regulation of human TSH. *Acta Endocrinol.(Kbh.)* 98(1981), S.521 - 527
34. DÜNHARDT, A., W.BRAUN: Vergiftungen. In: W.SIEGENTHALER (Hrsg.): *Klinische Pathophysiologie*. Stuttgart 1976³, S.1088 - 1106
35. EHRHARDT, F., J.MARSCHNER, P.C.SCRIBA: Radioimmunologische Bestimmung von TSH im Serum. In: J.HERRMANN, H.L.KRÜSKEMPER, B.WEINHEIMER (Hrsg.): *Schilddrüse* 1975. Stuttgart 1977, S.15 - 22
36. EL-HAZMI, M.A.F.: Aspects of the interaction of thyroxine and its binding serum proteins with 1,4-benzodiazepine tranquilizers. *Biochem.Med.* 26(1981), S.191 - 198
37. FABER, J.: Lack of effect of acetaminophen on serum T₄, T₃, reverse T₃, 3,3'-diiodothyronine and 3',5'-diiodothyronine in man. *Horm.Metab.Res.* 12(1980), S.637 - 638

38. FABER, J., H.F.THOMSEN, I.B.LUMHOLTZ, C.KIRKEGAARD, K.SIERSBAEK-NIELSEN, T.FRIIS: Kinetic studies of thyroxine, 3,5,3'-triiodothyronine, 3,3',5'-triiodothyronine, 3',5'-diiodothyronine, 3,3'-diiodothyronine, and 3'-monoiodothyronine in patients with liver cirrhosis. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 53(1981), S.978 - 984
39. FICHSEL, H., G.KNÖPFLE: Veränderungen im Schilddrüsenhormonsystem unter der Langzeitbehandlung mit Primidon bei epileptischen Kindern und Jugendlichen. *Monatsschr.Kinderheilkd.* 125(1977), S.791 - 796
40. GARDNER, D.F., M.M.KAPLAN, CH.A.STANLEY, R.D.UTIGER: Effect of triiodothyronine replacement on the metabolic and pituitary responses to starvation. *N.Engl.J.Med.* 300(1979), S.579 - 584
41. GAVIN, L., B.RAPOPORT, M.HAMMOND, R.R.CAVALIERI: Variable serum reverse-T₃ (rT₃) and decreased T₃ concentrations in non-thyroidal systemic illness (SI). *Clin.Res.* 24(1976), S.272 A
42. GEISTHÜVEL, W., B.PERSCHKE, R.HEHRMANN, R.KÜDDING, A.VON ZUR MÜHLEN, H.KLEIN: Reziproke Veränderungen von Trijodthyronin und reverse-Trijodthyronin in der Frühphase des Myocardinfarkts. *Klin.Wschr.* 58(1980), S.51 - 52
43. GWINUP, G., H.RAPP: Low serum thyroxine in phenothiazine-treated psychiatric patients. *Amer.J.Clin.Pathol.* 63(1975), S.94 - 97
44. HAGENFELDT, I., A.MELANDER, J.THORELL, S.TIBBLIN, U.WESTGREN: Active and inactive thyroid hormone levels in elective and acute surgery. *Acta Chir.Scand.* 145(1979), S.77 - 82
45. HALEVY, S., M.LIU-BARNETT, P.L.ROSS, M.S.ROGINSKY: Serum thyroid hormones changes in patients undergoing Caesarean section under general or regional anaesthesia. *Br.J.Anaesth.* 50(1978), S.1053 - 1057
46. HEHRMANN, R., R.-D.HESCH: Radioimmunologische Bestimmung von T₄ und T₃ im Serum. In: J.HERRMANN, H.L.KRÜSKEMPER, B.WEINHEIMER (Hrsg.): Schilddrüse 1975. Stuttgart 1977, S.1 - 14
47. HEINEN, E., J.HERRMANN, TH.KÖNIGSHAUSEN, H.L.KRÜSKEMPER: Sekundäre Hypothyreose und ihre Beziehung zur Prognose bei Schwerstkranken einer Intensivstation. *Intensivmed.* 17(1980), S.90 - 95
48. HELENIUS, T., K.LIEWENDAHL: Abnormal thyroid function tests in severe non-thyroidal illness: diagnostic and pathophysiologic aspects. *Scand.J.Clin.Lab.Invest.* 39(1979), S.389 - 397
49. HERRMANN, J., K.H.RUDORFF, G.GOEKENJAN, TH.KÖNIGSHAUSEN, B.GRABENSEE, H.L.KRÜSKEMPER: Charcoal hemoperfusion in thyroid storm. *Lancet I*(1977), S.248
50. HERRMANN, J.: Neuere Aspekte in der Therapie der thyreotoxischen Krise. *Dtsch.Med.Wschr.* 103(1978), S.166 - 174

51. HERRMANN, M.-E.: Vergleichende Untersuchungen der Stickstoff-Bilanz ohne und mit Aminosäurezufuhr bei Patienten mit schweren Schlafmittelintoxikationen. Intensivmed. 19(1982), S.22 - 25
52. HERSHMAN, J.M., C.M.JONES, A.L.BAILEY: Reciprocal changes in serum thyrotropin and free thyroxine produced by heparin. J.Clin. Endocrinol.Metab. 34(1972), S.574 - 579
53. HERSHMAN, J.M., L.G.KRUGMAN, J.D.KOPPLE, A.W.REED, M.AZUKIZAWA, J.H.SHINEBERGER: Thyroid function in patients undergoing maintenance hemodialysis: unexplained low serum thyroxine concentration. Metabolism 27(1978), S.755 - 759
54. HOFNER, M., M.GRUSSENDORF, M.KNÜPFLE: Die direkte Messung von Reverse T₃ (rT₃) im menschlichen Serum. In: J.HERRMANN, H.L.KRÜSKEMPER, B.WEINHEIMER (Hrsg.): Schilddrüse 1975. Stuttgart 1977, S.247 - 257
55. IBE, K.: Die akute Methaqualon-Vergiftung.
 - I. Statistik, Literaturübersicht und Kasuistik. Arch. Toxikol. 21(1965), S.179 - 198
 - II. Klinik, Pathophysiologie und Therapie. Arch.Toxikol. 21(1966), S.289 - 309
 - III. Klinisch-chemisch-toxikologische Untersuchungen. Arch.Toxikol. 22(1966), S.16 - 23
56. INADA, M., J.OKABE, Y.KAZAMA, H.TAKAYAMA, T.NAKAGAWA, K.TORIZUKA: Thyroxine turnover and transport in diabetes mellitus. J.Clin. Endocrinol.Metab. 36(1973), S.590 - 597
57. INGBAR, S.H., L.E.BRAVERMAN, N.A.DAWBER, G.Y.LEE: A new method for measuring the free thyroid hormone in human serum and an analysis of the factors that influence its concentration. J.Clin. Invest. 44(1965), S.1679 - 1689
58. JÄGER, R., K.F.KOPP, P.BOTTERMANN, M.VON CLARMANN: Klinische Erfahrungen mit der kombinierten Hämo-perfusions-Hämodialyse-Behandlung. Speziell: Hämo-perfusion bei hyperthyreoten Krisen. 4.Arbeitstagung über Hämo-perfusion, Berlin, 9.6.1978, S.116 - 124 (Braun-Fraba-GmbH, Melsungen)
59. JENNINGS, A.S., D.C.FERGUSON, R.D.UTIGER: Regulation of the conversion of thyroxine to triiodothyronine in the perfused rat liver. J.Clin.Invest. 64(1979), S.1614 - 1623
60. KAPLAN, M.M., R.D.UTIGER: Iodothyronine metabolism in rat liver homogenates. J.Clin.Invest. 61(1978), S.459 - 471
61. KAPLAN, M.M.: Thyroxine 5'-monodeiodination in rat anterior pituitary homogenates. Endocrinology 106(1980), S.567 - 576
62. KAPTEIN, E.M., C.A.SPENCER, M.B.KAMIEL, J.T.NICOLOFF: Prolonged dopamine administration and thyroid hormone economy in normal and critically ill subjects. J.Clin.Endocrinol.Metab. 51(1980), S.387 - 393

63. KAPTEIN, E.M., O.A.KLETZKY, C.A.SPENCER, J.T.NICOLOFF: Effects of prolonged dopamine infusion on anterior pituitary function in normal males. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 51(1980), S.488-491
64. KAPTEIN, E.M., S.S.MAC INTYRE, J.M.WEINER, C.A.SPENCER, J.T.NICOLOFF: Free thyroxine estimates in nonthyroidal illness: comparison of eight methods. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 52(1981), S.1073-1077
65. KAPTEIN, E.M., D.A.GRIEB, C.A.SPENCER, W.S.WHEELER, J.T.NICOLOFF: Thyroxine metabolism in the low thyroxine state of critical nonthyroidal illnesses. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 53(1981), S.764-771
66. KASTIN, A.J., R.H.EHRENSING, D.S.SCHALCH, M.S.ANDERSON: Improvement in mental depression with decreased thyrotropin response after administration of thyrotropin-releasing hormone. *Lancet* II(1972), S.740-742
67. KIRKEGAARD, C., J.FABER: Altered serum levels of thyroxine, triiodothyronines and diiodothyronines in endogenous depression. *Acta Endocrinol.(Kbh.)* 96(1981), S.199-207
68. KÜDDING, R., R.-D.HESCH: Das "Niedrig-T₃-Syndrom". *Intern.Welt* 6(1981), S.247-252
69. LARSEN, P.R.: Thyroidal triiodothyronine and thyroxine in Graves' disease: correlation with presurgical treatment, thyroid status, and iodine content. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 41(1975), S.1098-1104
70. LARSEN, P.R.: Thyroid-pituitary interaction. Feedback-regulation of thyrotropin secretion by thyroid hormones. *N.Engl.J.Med.* 306(1982), S.23-32
71. LAWLOR, J.F., M.BLAUSTEIN: Evaluation of free thyroxine measurements in patients with non-thyroidal illnesses. *Clin.Chem.* 27(1981), S.1457-1459
72. LEES, J.F.H., W.D.ALEXANDER, M.LEWIS, D.C.EVERED: Role of TSH in the changes in thyroidal metabolism of (³⁵S)methimazole in phenobarbital and thyroxine-treated rats. *Endocrinology* 100(1977), S.765-769
73. LIEWENDAHL, K., H.MAJURI, T.HELENIUS: Thyroid function tests in patients on long-term treatment with various anticonvulsant drugs. *Clin.Endocrinol.(Oxf.)* 8(1978), S.185-191
74. LIEWENDAHL, K., T.HELENIUS, H.MAJURI, P.EBELING, U.G.AHLFORS: Effect of anticonvulsant and antidepressant drugs on iodothyronines in serum. *Scand.J.Clin.Lab.Invest.* 40(1980), S.767-774
75. LILIENTHAL-TOAL, H.V., F.VOGEL, A.SCHMITZ, H.U.KLEHR, H.J.BIER-SACK: Bedeutung der Erniedrigung von Schilddrüsenhormonen im Serum intensivmedizinisch betreuter Patienten. *Intensivmed.* 19(1982), S.237-242

76. LOOS, U., W.KERNER, V.MAIER, E.F.PFEIFFER: Alterations in peripheral thyroid hormone conversion during treatment of diabetic coma. *Acta Endocrinol.(Kbh.) Suppl.* 225(1979), S.368
77. LOOS, U., R.GRAU, E.F.PFEIFFER: Regulation der Schilddrüsen-Stoffwechsellage in der Peripherie (Beeinflussung der T₄-Konversion). *Schwerpunkt-Medizin* 4(1981), Sondernummer Mai 1981: Erkrankungen der Schilddrüse 2, S.28- 38
78. LUOMA, P.V., J.E.HEIKKINEN, P.R.YLOESTALO: Changes in thyroid function tests during phenobarbital treatment in late pregnancy. *Int.J.Gynaecol.Obstet.* 17(1980), S.462- 464
79. MAJUMDAR, S.K.: The effect of chlormethiazole on thyroid function. *Pharmatherapeutica* 2(1978), S.67- 69
80. MAZZAFERRI, E.L., T.G.SKILLMAN: Diazepam (Valium^R) and thyroid function: a double-blind, placebo-controlled study in normal volunteers showing no drug effect. *Am.J.Med.Sci.* 257(1969), S.388- 394
81. McLARTY, D.G., W.A.RATCLIFFE, K.McCOLL, D.STONE, J.G.RATCLIFFE: Thyroid hormone levels and prognosis in patients with serious non-thyroidal illness. *Lancet* II(1975), S.275- 276
82. MEINHOLD, H., K.W.WENZEL: Reverse T₃: radioimmunological measurement in different thyroid states and kinetic studies. In: J.HERRMANN, H.L.KRÖSKEMPER, B.WEINHEIMER (Hrsg.): *Schilddrüse 1975*. Stuttgart 1977, S.237- 246
83. MELMED, S., F.L.GEOLA, A.W.REED, A.E.PEKARY, J.PARK, J.M.HERSHMAN: A comparison of methods for assessing thyroid function in nonthyroidal illness. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 54(1982), S.300- 306
84. MEYER, T., E.VAN DEN BERG; B.VAN DEN BERG, M.HÜSCH, R.KÜDDING, R.-D.HESCH: Behandlung des dopaminabhängigen Schocks mit Trijodthyronin - ein vorläufiger Bericht. *Intensivmed.* 17(1980), S.148- 152
85. MINCE, D., C.S.PITTMAN: Tissue hypothyroidism due to reduced triiodothyronine (T₃) production in fasting subjects. *Clin.Res.* 27(1979), S.777 A
86. MOESCHLIN, S.: *Klinik und Therapie der Vergiftungen*. Stuttgart-New York 1980
87. NAEIJE, R., J.GOLSTEIN, N.CLUMECK, H.MEINHOLD, K.W.WENZEL, L.VANHAELST: A low T₃-syndrome in diabetic ketoacidosis. *Clin.Endocrinol.(Oxf.)* 8(1978), S.467- 472
88. NAEIJE, R., J.GOLSTEIN, D.ZEGERS DE BEYL, P.LINKOWSKI, J.MENDLEWICZ, G.COPINSCHI, M.BADAWI, R.LECLERCQ, M.L'HERMITE, L.VANHAELST: Thyrotropin, prolactin and growth hormone responses to TRH in barbiturate coma and in depression. *Clin.Endocrinol.* 9(1978), S.49- 58

89. NICOD, P., A.BURGER, V.STAEHELI, M.B.VALLOTTON: A radioimmunoassay for 3,3',5'-triiodo-L-thyronine in unextracted serum: method and clinical results. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 42(1976), S.823 - 829
90. NICOD, P., A.BURGER, G.STRAUCH, A.G.VAGENAKIS, L.E.BRAVERMAN: The failure of physiologic doses of reverse T₃ to affect thyroid-pituitary function in man. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 43(1976), S.478 - 481
91. NOMURA, S., C.S.PITTMAN, J.B.CHAMBERS jr., M.W.BUCK, T.SHIMIZU: Reduced peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine in patients with hepatic cirrhosis. *J.Clin.Invest.* 56(1975), S.643 - 652
92. OBERMAN, H., J.BUSE, E.G.HERBERT, H.S.ELLISON, M.G.BUSE: Effect of chlordiazepoxide on thyroid function. *J.Am.Med.Assoc.* 184(1963), S.342
93. ODDIE, T.H., A.H.KLEIN, T.P.FOLEY, D.A.FISHER: Variation in values for iodothyronine hormones, thyrotropin, and thyroxine-binding globulin in normal umbilical-cord serum with season and duration of storage. *Clin.Chem.* 25(1979), S.1251 - 1253
94. OHTAKE, M., G.A.BRAY: Effects of ether and pentobarbital anesthesia on thyroid function in the rat. *Horm.Metab.Res.* 9(1977), S.146 - 149
95. OLSEN, T., P.LAWBERG, J.WEEKE: Low serum triiodothyronine and high serum reverse triiodothyronine in old age: an effect of disease not age. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 47(1978), S.1111 - 1115
96. OPPENHEIMER, J.H., R.SQUEF, M.I.SURKS, H.HAUER: Binding of thyroxine by serum proteins evaluated by equilibrium dialysis and electrophoretic techniques. Alterations in nonthyroidal illness. *J.Clin.Invest.* 42(1963), S.1769 - 1782
97. OPPENHEIMER, J.H., S.C.WERNER: Effect of prednisone on thyroxine-binding proteins. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 26(1966), S.715 - 721
98. OPPENHEIMER, J.H., G.BERNSTEIN, M.I.SURKS: Increased thyroxine turnover and thyroidal function after stimulation of hepatocellular binding of thyroxine by phenobarbital. *J.Clin.Invest.* 47(1968), S.1399 - 1406
99. OPPENHEIMER, J.H., H.L.SCHWARTZ, H.C.SHAPIRO, G.BERNSTEIN, M.I.SURKS: Differences in primary cellular factors influencing the metabolism and distribution of 3,5,3'-L-triiodothyronine and L-thyroxine. *J.Clin.Invest.* 49(1970), S.1016 - 1024
100. OPPENHEIMER, J.H., H.L.SCHWARTZ, C.N.MARIASH, F.E.KAISER: Evidence for a factor in the sera of patients with nonthyroidal disease which inhibits iodothyronine binding by solid matrices, serum proteins and rat hepatocytes. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 54(1982), S.757 - 766

101. PARBRIDGE, W.M., M.F.SLAG, J.E.MORLEY, M.K.ELSON, R.B.SHAHER, L.J.MIETUS: Hepatic bioavailability of serum thyroid hormones in nonthyroidal illness. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 53(1981), S.913 - 916
102. PORTNAY, G.I., J.T.O'BRIAN, J.BUSH, A.G.VAGENAKIS, F.AZIZI, R.A. ARKY, S.H.INGBAR, L.E.BRAVERMAN: The effect of starvation on the concentration and binding of thyroxine and triiodothyronine in serum and on the response to TRH. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 39(1974), S.191 - 194
103. REICHLIN, S., R.J.GLASER: Thyroid function in experimental streptococcal pneumonia in the rat. *J.Exp.Med.* 107(1958), S.219 - 236
104. REICHLIN, S., J.BOLLINGER, I.NEJAD, P.SULLIVAN: Tissue thyroid hormone concentration of rat and man determined by radioimmunoassay: biologic significance. *Mt.Sinai J.Med.* 40(1973), S.502-510
105. RICHMAND, D.A., M.E.MOLITCH, T.F.O'DONNELL: Altered thyroid hormone levels in bacterial sepsis: the role of nutritional adequacy. *Metabolism* 29(1980), S.936 - 942
106. ROOT, A.W., P.J.SNYDER, I.REZVANI, A.M.DiGEORGE, R.D.UTIGER: Inhibition of thyrotropin-releasing hormone-mediated secretion of thyrotropin by human growth hormone. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 36(1973), S.103 - 107
107. ROOTWELT, K., T.GANES, S.I.JOHANNESSEN: Effect of carbamazepine, phenytoin and phenobarbitone on serum levels of thyroid hormones and thyrotropin in humans. *Scand.J.Clin.Lab.Invest.* 38(1978), S.731 - 736
108. SAAED-UZ-ZAFAR, M., J.M.MILLER, G.M.BRENEMAN, J.MANSOUR: Observations on the effect of heparin on free and total thyroxine. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 32(1971), S.633 - 640
109. SACHS, L.: *Statistische Auswertungsmethoden*. Berlin - Heidelberg - New York 1972³
110. SALDANHA, V.F., R.BIRD, C.W.HAVARD: Effect of diazepam (Valium) on dialysable thyroxine. *Postgrad.Med.J.* 47(1971), S.326 - 328
111. SATO, T., Y.SUZUKI, T.TAKETANI, K.ISHIGURO, T.MASUYAMA, I.TAKATA, M.SANO, H.KAWASHIMA, S.KOIZUMI, H.NAKAJIMA: Enhanced peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine during hGH therapy in GH deficient children. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 45(1977), S.324 - 329
112. SAUNDERS, J., S.E.H.HALL, P.H.SØNKSEN: Thyroid hormones in insulin requiring diabetes before and after treatment. *Diabetologia* 15(1978), S.29 - 32
113. SCHATZ, D.L., R.H.SHEPPARD, G.STEINER, CH.S.CHANDARLAPATY, G.A. DeVEBER: Influence of heparin on serum free thyroxine. *J.Clin. Endocrinol.Metab.* 29(1969), S.1015 - 1022

114. SCHIFFERDECKER, E., F.SCHULZ, C.ROSAK, P.-H.ALTHOFF, K.SCHÖFFLING: Erniedrigte Schilddrüsenhormonspiegel bei kritischen Erkrankungen - welche prognostische Bedeutung haben sie? 99.Tagung der Nordwestdeutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Braunschweig, 24.-26.Juni 1982
115. SCHIMMEL, M., R.D.UTIGER: Thyroidal and peripheral production of thyroid hormones. Review of recent findings and their clinical implications. *Ann.Int.Med.* 87(1977), S.760 - 768
116. SCHIROP, TH., E.BUSCHMANN, F.SORGE: Verhalten der Glukosetoleranz, des Plasma-Insulins und des STH-Spiegels unter exogenen Vergiftungen. *Akt.Probl.Intensivmed.* 2(1976), S.210 - 219
117. SCHIROP, TH., D.BARCKOW, K.IBE, C.-D.SCHWIGON: Das Verhalten von Glucose, Insulin, ATP, Aminosäuren, Transferrin und C₃- und C₄-Komplementfaktoren bei Patienten mit schweren Schlafmittelvergiftungen. In: F.W.AHNEFELD, E.HOLM, G.KLEINBERGER (Hrsg.): *Klinische Ernährung*, Band 2: Krankheitsadaptierte Ernährungstherapie (Bandhrsg.: K.IBE). München 1980, S.172 - 186
118. SCHLIENGER, J.L., M.TH.KAPFER, L.SINGER, F.STEPHAN: The action of clomipramine on thyroid function. *Horm.Metab.Res.* 12(1980), S.481 - 482
119. SCHÖNBERGER, W., W.GRIMM, G.SCHÖNBERGER, K.SINTERHAUF, E.SCHEIDT, R.ZIEGLER: Der Einfluß von Primidon auf die Schilddrüsenfunktion. *Dtsch.Med.Wschr.* 104(1979), S.915 - 917
120. SCHULTIS, K.: Zum Stand des Wissens über endokrine Regulationen des Postaggressions-Syndroms. In: G.HEBERER, K.SCHULTIS, B.GÜNTHER (Hrsg.): *Postaggressionsstoffwechsel II*, Symposium der Chirurgischen Klinik der Universität München am 26.1.1979. Stuttgart 1980, S.3 - 7
121. SCHUSSLER, G.C.: Diazepam competes for thyroxine-binding sites. *J.Pharm.Exp.Ther.* 178(1971), S.204 - 209
122. SCHWARTZ, H.L., A.R.SCHADLOW, D.FAIERMAN, M.I.SURKS, J.H.OPPENHEIMER: Heparin administration appears to decrease cellular binding of thyroxine. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 36(1973), S.598 - 600
123. SEGERER, W., G.GRÜSCHEL, J.HABERMAN, K.HORN: Aktivkohle-Hämoperfusion in der Behandlung der thyreotoxischen Krise. In: L.DEMLING, O.BARTELS (Hrsg.): *Entgiftung mit Hämoperfusion*. Arbeitstagung über Hämoperfusion, Erlangen, 15.5.1976, S.140 - 149
124. SILVERMAN, V.E., A.E.BOYD, S.RUBENFELD u.a.: Clinical and endocrine studies in patients with low serum triiodothyronine (T₃). Zit. nach D.A.RICHMAND, M.E.MOLITCH, T.F.O'DONNELL: Altered thyroid hormone levels in bacterial sepsis: the role of nutritional adequacy. *Metabolism* 29(1980), S.936 - 942

125. SLAG, M.F., J.E.MORLEY, M.K.ELSON, T.W.CROWSON, F.Q.NUTTALL, R.B.SHAFFER: Hypothyroxinemia in critically ill patients as a predictor of high mortality. *J.Am.Med.Assoc.* 245(1981), S.43-45
126. SPAULDING, S.W., I.J.CHOPRA, R.S.SHERWIN, S.S.LYALL: Effect of caloric restriction and dietary composition on serum T_3 and reverse T_3 in man. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 42(1976), S.197 - 200
127. SPECTOR, D.A., P.J.DAVIS, J.H.HELDERMAN, B.BELL, R.D.UTIGER: Thyroid function and metabolic state in chronic renal failure. *Ann.Intern.Med.* 85(1976), S.724 - 730
128. SZPUNAR, W.E., M.BLOCK, M.N.BEDNARZ, S.S.STOFFER: Clinical evaluation of three free-thyroxine assays. *J.Nucl.Med.* 21(1980), S.576 - 578
129. THOMSON, J.E., S.G.BAIRD, G.H.BEASTALL, W.A.RATCLIFFE, J.A.THOMSON: The effect of intravenous heparin infusions on the thyroid stimulating hormone response to thyrotropin releasing hormone. *Br.J.Clin.Pharm.* 6(1978), S.239 - 242
130. UTIGER, R.D.: Decreased extrathyroidal triiodothyronine production in nonthyroidal illness: benefit or harm? *Am.J.Med.* 69(1980), S.807 - 810
131. VAGENAKIS, A.G., A.BURGER, G.I.PORTNAY, M.RUDOLPH, J.T.O'BRIAN, F.AZIZI, R.A.ARKY, P.NICOD, S.H.INGBAR, L.E.BRAVERMAN: Diversion of peripheral thyroxine metabolism from activating to inactivating pathways during complete fasting. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 41(1975), S.191 - 194
132. VANHAELST, L., J.GOLSTEIN, M.L'HERMITE, C.ROBYN, R.LECLERCQ, O.D.BRUNO, G.COPINSCHI: Effects of dexamethasone and secobarbital on the pituitary response to thyrotropin releasing hormone (TRH) in man: synergistic inhibition of thyrotropin (TSH) release. *Neuroendocrinology* 16(1974), S.282 - 292
133. VENTZ, M., W.MENG, G.FRANKE, A.WEBER, R.HAMPEL: Das Verhalten des Thyreotropin-Releasing Hormon- (TRH-) Tests unter Nulldiät mit und ohne Trijodthyroninapplikation. *Z.Ges.Inn.Med.* 37(1982), S.564 - 567
134. VIGNATY, L., R.J.FINLEY, S.HAGG u.a.: Protein conservation during prolonged fast: a function of triiodothyronine levels. *Trans.Assoc.Am.Physicians* 91(1978), S.169 - 179
135. WAGNER, H., TH.HOSSDORF, H.VOSBERG: Praktische Bedeutung von altersabhängigen Änderungen der In-vitro-Meßwerte zur Schilddrüsendiagnostik. *Intern.Welt* 2(1979), S.285
136. WATERS, W., M.BULLA, U.BUSCHSIEWEKE, H.KUTZIM: Thyroid hormone concentrations in dialysate during hemodialysis in children. *Nuklearmed.* 20(1981), S.272 - 273

137. WEISSEL, M., H.FRITZSCHE, H.K.STUMMVOLL, H.KOLBE, A.WOLF, H.SEY-FRIED: Das Verhalten von Schilddrüsenhormonkonzentrationen im Serum von Patienten mit schweren nichtthyreoidalen Erkrankungen. Wien.Klin.Wschr. 90(1978), S.254 - 258
138. WENZEL, K.W.: Pharmacological interference with in vitro tests of thyroid function. Metabolism 30(1981), S.717 - 732
139. WESTGREN, U., A.BURGER, K.LEVIN, A.MELANDER, G.NILSSON, U.PET-TERSSON: Divergent changes of serum 3,5,3'-triiodothyronine and 3,3',5'-triiodothyronine in patients with acute myocardial in-farction. Acta Med.Scand. 201(1977), S.269 - 272
140. WIMPFHEIMER, C., E.SAVILLE, M.J.VOIROL, E.DANFORTH jr., A.G.BUR-GER: Starvation-induced decreased sensitivity of resting metabo-lic rate to triiodothyronine. Science 205(1979), S.1272 - 1273
141. WITHERSPOON, L.R., S.E.SHULER, M.M.GARCIA, L.A.ZOLLINGER: An assessment of methods for the estimation of free thyroxine. J.Nucl.Med. 21(1980), S.529 - 539
142. WOOD, D.G., J.CYRUS, E.SAMOLS: Low T₄ and low FT₄I in seriously ill patients: concise communication. J.Nucl.Med. 21(1980), S.432 - 435
143. YEO, P.P.B., D.BATES, J.G.HOWE u.a.: Anticonvulsants and thyroid function. Br.Med.J. 1(1978), S.1581 - 1583

Danksagung

Für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchung sowie anregende Diskussionen möchte ich Frau Prof.Dr.K.Ibe und Frau Ass.Prof.Dr.Th.Schirop herzlich danken, für die eingehende kritische Durchsicht des Manuskripts auch Herrn Prof.Dr.P.Freyschmidt.

Meinen Dank möchte ich auch Herrn Prof.Dr.R.Felix aussprechen, der mir die Durchführung der Hormonbestimmungen in seiner Abteilung ermöglichte, sowie den medizinisch-technischen Mitarbeitern des Isotopenlabors und des Forschungslabors des Reanimationszentrums - insbesondere Frau Babbel und Frau Steiner -, die mir bei der Einarbeitung in die Labortätigkeit und bei der Realisierung des Untersuchungsvorhabens immer hilfreich zur Seite standen.

Schließlich danke ich Herrn Prof.Dr.G.Fuchs für die Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Lebenslauf

I. Persönliches

Geburtsdatum: 3. April 1955
Geburtsort: 7750 Konstanz / Bodensee
Eltern: Paul Huff, Krankenpfleger
Margarethe Huff, geb. Lutz, Hausfrau
Ehemann: Dr. Alfred Nagel, wiss. Angestellter

II. Schulausbildung

1962 - 1966 Volksschule in Konstanz-Wollmatingen
1966 - 1974 Ellenrieder-Gymnasium Konstanz
Mai 1974 dort Abitur

anschließend einjährige Tätigkeit als Pflegehelferin
im Psychiatrischen Landeskrankenhaus Reichenau

III. Studium

SS 1976 Beginn des Studiums der Humanmedizin
an der Freien Universität Berlin
März 1978 Physikum
Nov. 1983 3. Teil der Ärztlichen Prüfung
22.11.1983 Approbation

